

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS



INFORME FINAL

**PERFIL BACTERIOLÓGICO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON
NEUTROPENIA Y FIEBRE CON EDADES ENTRE 1 Y 18 AÑOS INGRESADOS
EN EL HOSPITAL NACIONAL BENJAMÍN BLOOM.**

PERÍODO ENERO 2011 – DICIEMBRE 2014.

Presentado por:

Dr. Alexander Michael Romero Vásquez

Para Optar al Título de Especialista en:

Medicina Pediátrica

Asesor de Tesis:

Dr. Francisco Roberto Marroquín Rogel.

San Salvador, Marzo 2016

RESUMEN.

Perfil Bacteriológico en Pacientes Oncológicos con Neutropenia y Fiebre con edades entre 1 y 18 años ingresados en el Hospital Nacional Benjamín Bloom. Período Enero 2011 – Diciembre 2014

Investigador: Dr. Alexander Michael Romero Vásquez

Introducción: El cáncer es un crecimiento incontrolado de células en cualquier órgano o tejido, que se origina cuando un grupo de ellas escapa de los mecanismos normales de control de reproducción y diferenciación. Estas células cancerosas adquieren formas y tamaños anormales, ignoran los límites habituales en el cuerpo, destruyen las células vecinas y a la larga se pueden extender a otros órganos y tejidos. Actualmente, el cáncer es la segunda causa de muerte en niños mayores de un año, superada sólo por los accidentes. En el primer año de vida ocupa el tercer lugar, superada también por la mortalidad derivada de las malformaciones congénitas. La incidencia anual para todos los tumores malignos en niños menores de 15 años es de 12,45 por cien mil niños.

Entre el 48 y 60% de los pacientes neutropénicos que inician un síndrome febril sufren una infección y hasta el 20% de aquellos con recuento de neutrófilos menor de 500 presentan bacteriemia.

Todo niño con cáncer recibe quimioterapia, y de esto surge el efecto tóxico llamado neutropenia que predispone a infecciones graves y a su vez condiciona una disminución de la respuesta inflamatoria, por ello los síntomas y signos de infección son habitualmente mínimos y la fiebre es, a menudo, el primer y único signo de infección. Por este motivo es fundamental valorarla y se recomienda obtener cultivos e iniciar tratamiento antibiótico empírico lo más precozmente posible.

Objetivo: Identificar los agentes infecciosos más frecuentes que afectan a pacientes

Oncológicos con neutropenia y fiebre ingresados en el Hospital Nacional de Niños

Benjamín Bloom, en el período Enero 2011 – Diciembre 2014.

Metodología: se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal, con la población de estudio que incluyó a todos los pacientes oncológicos con neutropenia, siendo ésta un conteo de polimorfonucleares menor de 1500 cels y fiebre (t° 38.3 o más), con edades comprendidas entre 1 y 18 años, que cumplían los criterios de inclusión ingresados en el Hospital Nacional Benjamín Bloom, durante el período comprendido Enero 2011 – Diciembre 2014. Los datos fueron recolectados por revisión de expedientes clínicos, en base a un instrumento de recolección previamente diseñado. Se realizó el análisis de información y determinación de resultados por medio del programa EXCEL. Este trabajo fue sometido a evaluación por el comité de ética en investigación clínica, siendo aprobado y autorizando su realización.

Resultados: se obtuvo un perfil bacteriológico para la población afectada. Los factores de mayor riesgo para nuestros pacientes para desarrollar neutropenia y fiebre, fueron: el tipo de cáncer, fase de tratamiento del mismo, y / o presencia de dispositivos invasivos como catéter venoso central. En nuestro estudio se determinó una población total de 460 pacientes en un período de 4 años, incluyendo una muestra de 330 pacientes que cumplieron la totalidad de los criterios de inclusión propuestos previamente.

Se pudo evidenciar que los agentes más comunes en pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre fueron las bacterias Gram positivas con un porcentaje del 55.15%, seguido de las Gram negativas con un 37.87% y en tercer lugar hongos con un 6.98%.

Siendo el *S. Epidermidis* y el *S. Hominis* los más frecuentes con un 12.42% y un 19.70% respectivamente.

Con respecto a los agentes etiológicos según sexo, se logró evidenciar que el sexo masculino es el más afectado, y con una predominancia de las bacterias Gram positivas.

En cuanto a edad, se determinó que la población más afectada es a que se encuentra en el rango de edad entre los 4 – 6 años. Con respecto a fase de tratamiento, se pudo evidenciar que los pacientes que se encuentran en fase de inducción son los más afectados por neutropenia y fiebre con un 39.09%.

Con el presente estudio se pretende dar una base para futuros estudios y elaboración de protocolos de tratamiento enfocados a nuestra población.

INTRODUCCIÓN.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, con la población de estudio que incluyó a todos los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre con edades comprendidas entre 1 y 18 años, que cumplían los criterios de inclusión ingresados en el Hospital Nacional Benjamín Bloom, durante el período Enero 2011 – Diciembre 2014.

El cáncer comienza en las células, que forman los tejidos del cuerpo. Normalmente, se forman células nuevas a medida que se necesitan para reemplazar a las células viejas que mueren. Algunas veces, este proceso sale mal. Se forman células nuevas que no son necesarias y las células viejas no mueren cuando deberían. El exceso de células puede formar un tumor. Los tumores benignos no constituyen un cáncer, pero los malignos sí. Las células de los tumores malignos pueden invadir los tejidos cercanos o separarse y diseminarse a otras partes del organismo.

Los niños pueden tener cáncer en las mismas partes del cuerpo que los adultos, pero existen diferencias. Los cánceres de la niñez pueden ocurrir repentinamente, sin síntomas precoces, y tienen un índice de curación elevado. El cáncer más común en los niños es la leucemia. Otros cánceres que afectan a los niños son: tumores cerebrales, linfoma y sarcoma del tejido blando. Los síntomas y el tratamiento dependen del tipo de cáncer y de lo avanzada que esté la enfermedad. El tratamiento puede incluir cirugía, radiación y/o quimioterapia.

Considerando todos los grupos de edad, los cánceres más frecuentes en la infancia son:

- Leucemia aguda (aproximadamente 25%)
- Tumores del sistema nervioso central (aproximadamente 20%)
- Linfoma no - Hodgkin (aprox 6%),
- Enfermedad de Hodgkin (aprox 5%) y
- Tumor de Wilms (aprox 5%)

- el Sarcoma de Ewing

A partir de los diez años, también hay una mayor incidencia del osteosarcoma o cáncer de huesos.

El conocimiento de la neutropenia como el factor que más frecuentemente predispone a la infección en el paciente con cáncer, fue por primera vez reconocido en los años 60. La neutropenia condiciona una disminución de la respuesta inflamatoria, por ello los síntomas y signos de infección son habitualmente mínimos y la fiebre es, a menudo, el primer y único signo de infección. Por este motivo es fundamental valorarla y se recomienda obtener cultivos e iniciar tratamiento antibiótico empírico lo más precozmente posible.

En 1971, Schimpff y col. Fueron los primeros en proponer el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro en todo paciente neutropénico con fiebre. La mortalidad de la sepsis por Gram negativos pasó, gracias a ésta acción terapéutica, de un 90% a un 10%, la mortalidad actual global de los episodios de fiebre y neutropenia es de un 5%. Por lo anteriormente mencionado se hace de vital importancia estudios similares para ofrecer un mejor abordaje terapéutico hacia la población afectada por cualquier patología oncológica.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

* Identificar los agentes infecciosos más frecuentes que afectan a pacientes

Oncológicos con neutropenia y fiebre ingresados en el Hospital Nacional de Niños

Benjamín Bloom, en el período Enero 2011 – Diciembre 2014.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1- Enumerar los agentes bacterianos identificados con mayor frecuencia en pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre.
- 2- Determinar los agentes más frecuentes que afectan a pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre en base a sexo y grupo etareo, tipo de cáncer, quimioterapia y fase de tratamiento.
- 3- Demostrar la tasa de resistencia bacteriana de los diversos patógenos encontrada en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.
- 4- Determinar los diferentes factores de riesgo para infección severa en pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre.

FUNDAMENTO TEORICO.

El cáncer se presenta cuando una célula en particular o un grupo de células comienza a multiplicarse y crecer de manera descontrolada anulando a las células normales de alrededor. El cáncer infantil no es una sola enfermedad, sino que incluye un gran número de enfermedades, con unas características particulares y con un comportamiento absolutamente diferente entre sí. Sin embargo, todas estas enfermedades tienen en común que se originan a partir del crecimiento anormal de una sola célula o de un grupo de ellas, que poseen la capacidad de invadir tanto los órganos vecinos como los órganos lejanos

Las leucemias agudas son el cáncer infantil más frecuente. Existen varios tipos de leucemia. Las más frecuentes en niños son las leucemias linfoblásticas agudas. La neutropenia febril es una de las complicaciones más frecuentes y de mayor morbimortalidad entre los pacientes que padecen una neoplasia hematológica. Su incidencia llega hasta un 80% en pacientes inmunocomprometidos, tornándose así en un problema que ocasiona un importante gasto en el presupuesto de salud, ya que requiere el empleo de antimicrobianos de cada vez mayor espectro que cubran la creciente resistencia bacteriana; resultado inevitable de su amplio uso en el contexto médico.

● *Leucemia linfoblástica aguda (LLA)*

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos), que infiltra médula ósea, produce un grado variable de pancitopenia, puede comprometer diferentes órganos y/o sistemas y causa la muerte por hemorragia y/o infección.

Es el tipo de leucemia más común en los niños. Aproximadamente dos terceras partes de los casos, es decir, un 68% tienen edades comprendidas entre 2 y 8 años, pero también pueden ser más pequeños o mayores.

La LLA se clasifica, en base a las características citoquímicas y se sub-clasifica según perfil inmunológico, citogenético y molecular. Las características mencionadas sumadas a los

parámetros clínico-hematológicos, respuesta inicial al tratamiento y a la evaluación de la enfermedad residual mínima (ERM), conforman diferentes grupos pronósticos.

El diagnóstico de LLA se basa en la evaluación citomorfológica de MO, SP y LCR complementado con las técnicas de citometría de flujo, citogenética y biología molecular. El porcentaje de infiltración blástica en MO requerido para el diagnóstico es $\geq 20\%$ (WHO 2008) para LMA y 25% para LLA.

La Clasificación FAB (Franco-Americano-Británico) identifica tres grupos morfológicos: L1 – L2 y L3. Citoquímica Los linfoblastos muestran negatividad para la Mieloperoxidasa, Cloroacetoesterasa y Sudan Black y positividad frecuente para la reacción de P.A.S con patrones de gránulos finos o gruesos, en bloque o lacunar.

CLASIFICACIÓN FAB DE LEUCEMIA AGUDA

MIELOBLÁSTICA	LINFOBLÁSTICA
M0: INDIFERENCIADA	L1: TÍPICA
M1: SIN MADURACIÓN	L2: ATÍPICA
M2: CON MADURACIÓN	L3: TIPO BURKIT
M3: PROMIELOCÍTICA	
M4: MIELOMONOBLÁSTICA	
M5: MONOBLÁSTICA	
M6: ERITROLEUCEMIA	
M7: MEGACARIOBLÁSTICA	

Tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA)

El tratamiento principal de los niños con leucemia linfocítica aguda (LLA) es quimioterapia, la cual se divide usualmente en tres fases:

- Inducción
- Consolidación (también llamada *intensificación*)
- Mantenimiento

Cuando la leucemia se diagnostica, usualmente hay aproximadamente 100 mil millones de células leucémicas en el cuerpo. La destrucción de un 99.9% de estas células leucémicas durante el tratamiento de inducción de un mes es suficiente para lograr la remisión, pero aún permanecen aproximadamente 100 millones de células leucémicas en el cuerpo. Estas células también deben destruirse. Un programa intensivo de 1 a 2 meses de tratamiento de consolidación y aproximadamente 2 años de quimioterapia de mantenimiento ayudarán a destruir las células cancerosas remanentes. Los niños con LLA se dividen típicamente en grupos de riesgo estándar, alto riesgo o riesgo muy alto para asegurarse de que se administren los tipos y las dosis correctos de medicamentos. Puede que el tratamiento sea más o menos intenso, dependiendo del grupo de riesgo.

Inducción.

El objetivo de la quimioterapia de inducción es lograr una remisión. Esto significa que ya no se encuentran células leucémicas en las muestras de médula ósea, que regresan las células normales de la médula y que las cuentas de sangre son normales. (Una remisión no es necesariamente una cura).

Más de un 95% de los niños con LLA entran en remisión después de un mes de tratamiento de inducción. El primer mes es intenso y requiere de hospitalizaciones prolongadas para recibir tratamiento y de visitas frecuentes al médico. El paciente puede pasar algo o mucho de su tiempo en el hospital debido a que pueden ocurrir infecciones graves u otras complicaciones. Es muy importante que el niño tome todas las medicinas que se le receten. Algunas complicaciones pueden ser lo suficientemente graves como para poner en peligro la vida. No obstante, gracias a los avances en la atención de apoyo de los últimos años

(atención de enfermería, nutrición, antibióticos, transfusiones de glóbulos rojos y de plaquetas según sea necesario, etc.), estas complicaciones son mucho menos comunes que en el pasado.

Los niños con LLA de riesgo estándar frecuentemente reciben tres medicamentos durante el primer mes de tratamiento. Estos incluyen los medicamentos quimioterapéuticos L-asparaginasa, vincristina y un medicamento esteroide (usualmente dexametasona). Para los niños en grupos de alto riesgo, se añade típicamente un cuarto medicamento de la clase de las antraciclinas (daunorubicina es el que se usa con más frecuencia). Otros medicamentos que se pueden administrar al principio son metotrexato y/o 6-mercaptopurina.

Quimioterapia intratecal: todos los niños también necesitan quimioterapia en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a fin de destruir todas las células leucémicas que se pudieron haber propagado al cerebro y a la médula espinal. Este tratamiento, conocido como quimioterapia *intratecal*, se administra a través de una punción lumbar. Generalmente se administra con frecuencia durante el primer mes. Se repite con menos frecuencia durante el resto del tratamiento. Usualmente el metotrexato es el medicamento que se usa para la quimioterapia intratecal. Se pueden añadir hidrocortisona (un esteroide) y citarabina (ara-C), particularmente para los niños de alto riesgo.

Junto con la terapia intratecal, algunos pacientes de alto riesgo (por ejemplo aquellos con LLA de células T) y aquellos con muchas células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo cuando se les diagnostica, pueden recibir radioterapia en el cerebro. Esto era más común en el pasado, pero los estudios recientes han encontrado que muchos niños incluso con LLA de alto riesgo pudieran no necesitar radioterapia si se les administra quimioterapia más intensiva. Los médicos tratan de evitar la radiación al cerebro si es posible, especialmente en niños menores de 2 años, ya que, no importa qué tan baja sea la dosis, puede causar algunos problemas en el razonamiento, el crecimiento y el desarrollo.

Consolidación (intensificación)

La siguiente, y usualmente más intensa, fase de consolidación de quimioterapia por lo general dura de 2 a 4 meses. Esta fase reduce el número de células leucémicas que quedan en el organismo. Se combinan varios medicamentos de quimioterapia para ayudar a prevenir que las células leucémicas remanentes desarrollen resistencia. En este momento se continúa la terapia intratecal (como se describió anteriormente).

Por lo general, los niños con un alto riesgo de leucemia reciben quimioterapia más intensa. Con frecuencia se usan medicamentos adicionales como L-asparaginasa, doxorubicina (adriamicina), etopósido, ciclofosfamida y citarabina (ara-C) y se sustituye la dexametasona por prednisona. Es posible que se administre una segunda ronda de quimioterapia intensa con los mismos medicamentos.

Los niños que tienen LLA con el cromosoma Philadelphia se pueden beneficiar al agregar un medicamento de terapia dirigida, tal como imatinib (Gleevec) o de un trasplante de células madre.

Mantenimiento

Si la leucemia sigue en remisión después de la inducción y la consolidación, se puede comenzar la terapia de mantenimiento. La mayoría de los planes de tratamiento usan 6-mercaptopurina diariamente y metotrexato semanalmente, administrados en forma de pastillas, frecuentemente junto con vincristina, que se administra intravenosamente, y un esteroide (prednisona o dexametasona). Estos dos últimos medicamentos se administran por breves periodos de tiempo cada 4 a 8 semanas. Se pueden administrar otros medicamentos dependiendo del tipo de LLA y el riesgo de recurrencia.

Durante los primeros meses del mantenimiento, la mayoría de los planes de tratamiento incluyen uno o dos tratamientos intensificados y repetidos similares a la inducción inicial. A estas intensificaciones de 4 semanas se les llama *re-inducción* o *intensificación retardada*.

Algunos niños con leucemia que mayor riesgo podrían recibir una quimioterapia de mantenimiento y una terapia intratecal más intensas.

La duración total de la terapia (inducción, consolidación y mantenimiento) para la mayoría de los planes de tratamiento de la LLA es de 2 a 3 años. Debido a que los niños corren un riesgo más alto de recaída en comparación con las niñas, muchos médicos favorecen administrarles varios meses más de tratamiento.

Tratamiento de la enfermedad residual

Estos planes de tratamiento pueden cambiar si la leucemia no entra en remisión durante la inducción o la consolidación. Probablemente el médico examinará la médula ósea del niño poco tiempo después de que comience el tratamiento para saber si la leucemia está desapareciendo. De no ser así, el tratamiento podría ser más intenso o prolongado.

Si de acuerdo con las pruebas de laboratorio estándar, la leucemia parece estar desapareciendo, el médico puede hacer más pruebas sensitivas para buscar incluso números pequeños de células leucémicas que puedan haber quedado. Si se encuentra alguna, entonces se puede otra vez prolongar o intensificar la quimioterapia.

● *Leucemia mieloide o granulocítica aguda*

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal no controlada de células precursoras anormales de linaje mieloide, eritroide, monocítico, megacarioblástico y en menor frecuencia mastocítico, basofílico y dendrítico. Infiltra la médula ósea, produce un grado variable de citopenias, compromete diferentes órganos y/o sistemas y causa la muerte por hemorragia y/o infección. Generalmente se presenta en personas mayores de 25 años, pero también aparece durante la infancia o la adolescencia.

La incidencia general de nuevos casos es de 1.5 a 3 por 100.000 individuos por año.

La LMA se clasifica, en base a las características morfológicas-citoquímicas de acuerdo a la Clasificación FAB.

● *Leucemia mieloide crónica*

Es más rara en niños. Su característica es la presencia de un gran número de neutrófilos inmaduros.

Afecta principalmente a los adultos, y se asocia a una anomalía cromosómica llamada Cromosoma Filadelfia, el cual crea un gen anormal llamado BCR-ABL. Este gen produce una proteína anormal llamada tirosina kinasa, y se cree que ésto produce que las células afectadas por la leucemia crezcan y se desarrollen.

● *Linfomas*

Los linfomas son cánceres que se desarrollan a partir del sistema linfático, el cual forma parte del sistema inmunológico. Este sistema linfático se encuentra en una serie de órganos como son el bazo, el timo, los ganglios, y otros órganos que contienen tejido linfoide como las amígdalas, la piel, el intestino delgado y el estómago. Un linfoma puede desarrollarse en cualquiera de estos órganos.

Los linfomas pueden dividirse en Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin. El Linfoma de Hodgkin generalmente afecta a los ganglios linfáticos periféricos, en personas de 10 a 30 años.

El Linfoma no Hodgkin es más frecuente en los niños. Con frecuencia se desarrolla en el intestino delgado o en el mediastino (espacio entre los dos pulmones), aunque también puede aparecer en el hígado, bazo, sistema nervioso, médula ósea y ganglios linfáticos.

Los linfomas son la segunda causa de cáncer hematopoyético infantil en América Latina; se reportan 13% de casos nuevos de cáncer en Estados Unidos de América.

En los linfomas los factores asociados son: Genéticos (Síndrome proliferativo ligado al cromosoma X, teniendo los hermanos 7 veces mayor riesgo); infecciosos (Virus de Epstein Barr, VIH); inmunodeficiencias (Síndrome de Wiskott-Aldrich, Ataxia Telangiectasia, Artritis Reumatoide Juvenil, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome Sjögren); condiciones

médicas (amigdalectomía); exposición a radiaciones (Irradiación tímica, irradiación vertebral) y exposiciones ocupacionales.

Su clasificación es en base a Ann Arbor y Murphy:

ESTADIO I E	AFECTACIÓN DE UNA UNICA LOCALIZACIÓN EXTRALINFÁTICA
ESTADIO II E	AFECTACION DE MAS DE UNA LOCALIZACION EXTRALINFATICA A UN LADO DEL DIAFRAGMA
ESTADIO III E	AFECTACION DE MAS DE UNA LOCALIZACION EXTRALINFATICA A AMBOS LADOS DEL DIAFRAGMA
ESTADIO IV E	AFECTACION DISEMINADA DE ORGANOS EXTRALINFATICOS CON O SIN AFECTACION GANGLIONAR
	SE AÑADE B CUANDO ESTAN PRESENTES SINTOMAS B

➤ ***TUMORES SÓLIDOS MÁS FRECUENTES EN NIÑOS.***

- *Tumores del sistema nervioso central.*

Los tumores cerebrales se clasifican y denominan por el tipo de tejido en el cual se desarrollan. Constituyen el segundo tipo de tumor más frecuente en los niños.

Pueden aparecer en cualquier edad en la infancia y en la adolescencia, aunque son más frecuentes entre los 5 y los 10 años de vida. Pueden producir convulsiones, cefaleas, vómitos, irritabilidad, alteraciones de la conducta, somnolencia, etc. Entre los tumores que afectan el Sistema Nervioso Central podemos mencionar: Astrocitomas, Ependimomas, Craneofaringiomas, Oligodendrogliomas, entre otros.

- ***Neuroblastoma.***

Es un tumor que se origina en las células nerviosas de la glándula adrenal, siendo ésta, el sitio primario más frecuente de éstos tumores. Es el tumor extracraneal sólido más frecuente en la infancia.

Es un tumor que se desarrolla casi exclusivamente en niños, generalmente por debajo de los 5 años.

Uno de los síntomas más característicos es la presencia de una masa y dolor abdominal, pero además puede acompañarse de diarrea y osteomiasias, pancitopenia, presencia de síndrome de Horner, nódulos subcutáneos. En algunos casos se pueden presentar manifestaciones neurológicas paraneoplásicas, incluso ataxia cerebelosa y Síndrome de opsoclon – mioclon, y hallazgos cutáneos como el “blueberry muffin baby”,

● *Nefroblastoma*

El tumor de Wilms (TW) Nefroblastoma o embriona renal, es una neoplasia maligna embrionaria, cuyo origen ha sido atribuido a trastornos en la histogénesis renal, a parecer se desarrolla cuando los tejidos blastemales metanefricos fallan en madurar.

Ocurre generalmente en niños antes de los 10 años. Es el tumor renal más frecuente y constituye aproximadamente el 6% de todos los casos de Cáncer en niños. Su incidencia es constante a través del mundo, mostrando solo discretas diferencias se describe una incidencia anual de 5 a 7.8 casos por millón en menores de 15 años.

El tumor de Wilms puede presentarse en forma esporádica o hereditaria, esta última es rara. Representando aproximadamente el 1% de los casos y sigue un patrón autosómico dominante con penetrancia variable, se asocia frecuentemente con aniridia bilateral, malformaciones del tracto urinario y retardo mental. La mayoría de los pacientes con TW muestran un cariotipo aparentemente normal, sin embargo más del 50% de los pacientes presentaran una deleción hereditaria o adquirida en el brazo. Típicamente se presenta con aumento en el volumen abdominal detectado casi siempre por la madre u otro familiar y poco frecuentemente en un examen médico rutinario, puede acompañarse de fiebre (23%), dolor abdominal (37%) y hematuria (20%), siendo poco común la presentación con signos y síntomas de un cuadro abdominal agudo. Hipertensión puede estar presente en 25% de los casos. En el examen físico se deben buscar intencionadamente aniridia (parcial o completa), asimetría facial, la localización y tamaño de la masa abdominal, que característicamente ocupa la fosa renal, la presencia de ascitis y red venosa colateral, la simetría de las extremidades y anormalidades de los genitales.

NEUTROPENIA Y FIEBRE.

DEFINICIÓN:

- **Fiebre:** temperatura oral aislada mayor o igual a 38,3° C o mayor o igual a 38° durante más de 1 hora. En pacientes neutrónicos basta con una determinación aislada y no debe esperarse una hora para iniciar el tratamiento.
- **Neutropenia:** La neutropenia se define como una cifra absoluta de neutrófilos < 1.500/ μ l. Su gravedad se gradúa de la siguiente manera: leve entre 1.000 y 1.500 neutrófilos/ μ l; moderada entre 500 y 1.000 neutrófilos/ μ l; grave menos de 500 neutrófilos/ μ l y muy grave si es inferior a 100 neutrófilos/ μ l.

En las últimas décadas se han modificado de forma importante las pautas y estrategias de actuación para el tratamiento de los pacientes con neutropenia febril y las características de los agentes patógenos causantes de infección, con un mayor grado de resistencia antimicrobiana y, por tanto, más difíciles de tratar.

La infección en el paciente neutropénico puede ser poco sintomática, incluso manifestarse sin fiebre, en especial en los que están recibiendo tratamiento esteroide.

Deben reconocerse la hipotensión, la hipotermia o el deterioro general como posibles signos clínicos de infección, que justifican el inicio de antibioterapia empírica, aun en ausencia de fiebre.

Los pacientes con cáncer y neutropenia no son una población homogénea y, según una serie de factores de riesgo, la mortalidad puede oscilar desde ser prácticamente inexistente hasta un 18%.

El principal factor predictivo de riesgo de infección es la gravedad de la neutropenia y su duración. Una duración mayor de 7- 10 días incrementa significativamente el riesgo de infección, y si la neutropenia grave persistiera durante más de 3 semanas, prácticamente todos los pacientes se infectarían.

Hay otros factores de riesgo adicionales, como la situación de la neoplasia (activa o en remisión), el tipo de tratamiento causante de la neutropenia (quimioterapia, trasplante), la presencia de comorbilidad que precisa ingreso, el uso de catéteres venosos periféricos/centrales y el empleo de anticuerpos monoclonales frente a diferentes receptores celulares.

PATÓGENOS ASOCIADOS:

Sólo el 25% - 30% de los episodios febriles se identifica agente causal. De las infecciones con aislamiento microbiológico, el 80% tiene su causa en la flora endógena. A menudo, la única evidencia de infección es la bacteriemia, que se documenta en el 25% - 30 % de los casos. Los agentes patógenos específicos aislados en estos enfermos son casi exclusivamente bacterias piógenas o ciertos hongos.

En general, se trata de bacterias endógenas, como *Staphylococcus aureus* de la piel, y gramnegativos provenientes del tracto urinario y gastrointestinal. La mayoría de los episodios infecciosos pueden explicarse por la aparición de mucositis digestiva, con la posterior siembra de la flora endógena en el torrente sanguíneo. Actualmente, en más del 70% de los casos los agentes aislados son Gram positivos, y entre estos, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* y *Streptococcus Viridans*.

Los catéteres intravenosos son la puerta de entrada más común para estos microorganismos. Hay que prestar especial atención a las bacterias gramnegativas por la virulencia de las infecciones que producen. Los hongos patógenos son menos comunes que las bacterias, pero la infección se relaciona con mayor morbimortalidad.

El riesgo de infección fúngica invasiva aumenta proporcionalmente con la duración y la gravedad de la neutropenia, con el uso prolongado de antibióticos y el número acumulado de ciclos de quimioterapia. Las infecciones víricas también son frecuentes, en especial las causadas por herpes simple.

1. BACTERIAS:

La infección por bacterias ocurre en el 85%-95% de los casos.

Gram negativas: producen el 30% de las bacteriemias y los microorganismos más frecuentes son: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*.

Gram positivos: actualmente suponen el 60% de las bacteriemias documentadas. ·
Estafilococo coagulasa-negativo, principalmente *S. Epidermidis*.

Representan la causa más frecuente en bacteriemia e infecciones de catéteres. Y aproximadamente el 10% es causada por hongos.

Estafilococo coagulasa-positivo: *S. aureus*; producen infecciones graves con riesgo de shock séptico.

Estreptococo B- hemolítico y Estreptococo Viridans (habitual en la flora Orofaringea).

Enterococos: principalmente *E. faecalis*. Constituyen la flora normal intestinal y producen infecciones intraabdominales y urinarias.

Anaerobios: producen < 5% de las infecciones. Los > frecuentes son: *Bacterioides fragilis* y *Clostridium spp*. Pertenecen también a la flora intestinal.

2. OTROS:

Micobacterias, hongos, y virus los veremos inicialmente de forma muy excepcional.

Entre las especies micóticas más frecuentes encontradas tenemos: *Cándida spp*, *Aspergillus*, *Fusarium spp*

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO:

La estratificación del riesgo de complicaciones debe de realizarse al momento de presentación de la fiebre, ya que de ello dependerá:

- Vía de administración de la antibioterapia: intravenosa vs oral.
- Lugar de administración: intra o extrahospitalaria.
- Duración del tratamiento antibiótico.

Pueden dividirse en dos grandes grupos: alto y bajo riesgo (según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas).

BAJO RIESGO: todos los siguientes criterios

- Recuento de neutrófilos >500
- Recuento de monocitos >100
- Rx de tórax normal.
- Función hepática y renal normal.
- Duración de la neutropenia <7 días.
- Expectativas de resolución de la neutropenia <10 días.
- No infección de catéter.
- Evidencia de recuperación temprana de la médula.
- Neoplasia en remisión.
- T <39°C
- No cambios SNC.
- No dolor abdominal.
- Edad 0– 18 años.
- No complicaciones ni comorbilidad (shock, hipoxia, neumonía, vómitos, diarrea, infección órgano profundo)

ALTO RIESGO: Todos los demás casos, la ausencia de alguno de los criterios anteriores.

La atención de un paciente con neutropenia grave y fiebre es una urgencia vital. Es necesario iniciar el tratamiento empírico de forma urgente con antibióticos bactericidas de amplio espectro en dosis plenas ajustadas a la función renal o hepática. Para el inicio del tratamiento debe considerarse la historia del paciente (alergias, síntomas y signos de infección, los antibióticos recibidos recientemente), así como el patrón de infecciones nosocomiales de cada centro. Una vez iniciado el tratamiento antibiótico, deberá evaluarse diariamente la respuesta a éste y, si no hay respuesta en 3-5 días, se asociará tratamiento antifúngico frente a hongos filamentosos como *Aspergillus*, dada la morbimortalidad asociada con este tipo de infecciones fúngicas invasivas. Otras alternativas que cabe considerar serían el fluconazol, itraconazol, el voriconazol o la anfotericina B liposomal.

ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS

A pesar de la menor frecuencia de afectación por bacterias Gram negativas en la actualidad, debido a su historia natural fulminante y su elevada mortalidad, el primer objetivo en estos pacientes es la adecuada cobertura de Gram negativos. Este se suplementará con otros antibióticos cuando lo indique la situación clínica de paciente.

- Monoterapia

La IDSA en su guía de 2011 para el uso de antibióticos en pacientes con neutropenia y fiebre, considera lo siguiente:

Antibioterapia empírica

A) Alto riesgo:

- Requiere hospitalización y antibioterapia endovenosa.
- Monoterapia con betalactámico antipseudomónico:
 - Piperacilina-tazobactam
 - Cefepime
 - Carbapenem
- En caso de complicaciones (inestabilidad hemodinámica o neumonía) o sospecha de resistencia antimicrobiana se asociará aminoglucósido, fluoroquinolonas o Vancomicina.

- ***Piperacilina – Tazobactam.***

Piperacilina-Tazobactam (PIP-TZ) es un fármaco compuesto por un antibiótico betalactámico (PIP) y un inhibidor de betalactamasas (TZ) para tratamiento de infecciones graves producidas por gérmenes Gram positivos, Gram negativos y anaerobios. La presencia de TZ en la combinación amplía el espectro antibiótico de la PIP haciéndola activa frente a bacterias productoras de betalactamasas normalmente resistentes a ella (y a otros antibióticos betalactámicos), como *S. aureus*, *H. influenzae*, *B. fragilis*, *Klebsiella*, *E. coli* y *Acinetobacter*. En pacientes neutropénicos se emplea para infecciones mixtas por gérmenes aerobios y anaerobios y como terapia empírica. Es el tratamiento de elección en infecciones producidas por *Pseudomona aeruginosa* resistente a Carbenicilina o Ticarcilina.

- ***Carbapenem: meropenem***

Presentan un mayor espectro antibacteriano frente a aerobios Gram positivos y negativos y potente actividad frente a anaerobios. El meropenem es un nuevo Carbapenem con un espectro similar al imipenem excepto por cierta menor actividad frente a Gram positivos y cierta mayor actividad frente a Gram negativos. Una ventaja es que produce menor toxicidad gastrointestinal y neurológica (crisis epilépticas) que el imipenem.

- ***Cefepime***

Cefalosporina de 4ª generación de amplio espectro antibacteriano que ha demostrado frente a Gram positivos similar actividad que imipenem y superior a Ceftazidima. Así mismo presenta muy buena actividad frente a Gram negativos incluyendo *Pseudomona* (lamentablemente suele presentar resistencia cruzada con la Ceftazidima a *Pseudomona*) (Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer Neutropenia and fever in the patient with cáncer A. Manterola, P. Romero, E. Martínez, E. Villafranca, F. Arias, M.A. Domínguez, M. Martínez).

Terapia con dos antibióticos (sin Vancomicina)

La combinación recomendada es un β - lactámico de amplio espectro que incluya Pseudomona (ticarcilina, piperacilina, piperacilina/tazobactam, Ceftazidima, cefepime) o Carbapenem con un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina, amikacina).

El más utilizado ha sido ceftazidima+amikacina. La ventaja de esta combinación es el posible efecto sinérgico frente a Gram negativos y menor aparición de cepas resistentes. La desventaja es la potencial nefrotoxicidad, ototoxicidad, hipokaliemia y necesidad de monitorizar niveles de aminoglucósido. Además la cobertura de Gram positivos (sobre todo con la Ceftazidima) no es la ideal. Por otro lado, supone una mayor complejidad en la administración y coste.

¿Cuándo asociar vancomicina?

Fundamento para el uso de vancomicina

- Indicaciones de vancomicina o agentes activos frente gérmenes Gram positivos:
 - Inestabilidad hemodinámica o evidencia de sepsis
 - Neumonía documentada
 - Hemocultivo: bacteria Gram positiva, incluso antes de identificación definitiva
 - Sospecha clínica de infección relacionada con catéter
 - Infección de la piel o tejidos blandos de cualquier localización
 - Colonización con *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Enterococcus* spp resistente a vancomicina (VRE) y *S. pneumoniae* resistente a penicilina.
 - Mucositis grave.
- Modificaciones a la terapia empírica inicial si sospecha de resistencia antimicrobiana, según localización geográfica y epidemiología:
 - MRSA: vancomicina, linezolid o daptomicina
 - VRE: linezolid o daptomicina
 - Bacterias Gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido

(BLEE): Carbapenem

- *Klebsiella* productora de carbapenemasas (KPCs): polimixina-colistina o Tigeciclina.
- Alergia a penicilina (hipersensibilidad inmediata): Ciprofloxacino + clindamicina o Aztreonam + vancomicina.

Bajo Riesgo:

Antibioterapia empírica oral o endovenosa, inicialmente en el hospital. Se podría pasar a antibioterapia ambulatoria oral o endovenosa si las condiciones socio-ambientales y de seguimiento son favorables.

Si fiebre persistente o signos o síntomas de empeoramiento, debe continuar ingresado o reingresar.

Vía oral: Ciprofloxacino + Amoxicilina clavulánico o Ciprofloxacino + Clindamicina.

Modificaciones del tratamiento antibiótico empírico.

- Según datos clínicos y microbiológicos.
- Si se inició vancomicina (u otro antibiótico frente Gram positivos) en el régimen empírico inicial, se debe suspender a las 48 horas si no se evidencia infección por gérmenes Gram positivos.
- Ante fiebre persistente en paciente estable, raramente se requerirá cambiar el esquema de antibioterapia empírica iniciado.
- Si fiebre persistente >3 días, se recomienda buscar origen de la infección y recultivar.
 - Si diarrea: coprocultivo y toxina de *Clostridium difficile*.
 - Si dolor abdominal y/o diarrea (sospecha de tiflitis): valorar TAC abdominal.
 - TAC de senos y pulmonar en pacientes de alto riesgo.
- En pacientes inestables hemodinámicamente y con fiebre persistente sin un foco claro, se deberá ampliar el espectro para cubrir: Gram negativos resistentes, Gram positivos, anaerobios y hongos:
 - Si Cefalosporina inicial, dos opciones:
 - Cambiar a meropenem.
 - Asociar aminoglucósido o ciprofoloxacino o aztreonam.

- Asociar vancomicina
 - Asociar antifúngico: fluconazol u otro antifúngico (si recibía profilaxis con fluconazol).
 - Se debe considerar cobertura antifúngica empírica (incluyendo hongos filamentosos) en:
 - Pacientes de alto riesgo, con fiebre persistente o fiebre recurrente, después de 4-7 días de antibioterapia empírica de amplio espectro.
 - En pacientes de bajo riesgo que permanecen estables, en los que se inició antibioterapia empírica en hospital, se puede simplificar: de endovenoso a oral si buena absorción gastrointestinal, o alta domiciliaria con tratamiento endovenoso/oral ambulatorio mientras se asegure el seguimiento.
- Si la fiebre persiste o reaparece en 48 horas, el paciente debe reingresar.
- Si clínica de esofagitis, asociar Aciclovir y/o Fluconazol (esofagitis por VHS o Cándida).

Duración de la antibioterapia empírica.

- Infección documentada: tratar según la localización de la infección y el microorganismo aislado, el tiempo adecuado para la erradicación de la infección diagnosticada. Si el tratamiento finaliza antes de la recuperación de la neutropenia y el paciente está afebril y estable, continuar profilaxis con Ciprofloxacino oral (si no síntomas gastrointestinales) hasta recuperación de la neutropenia ($CAN \geq 500$).
- Infección no documentada en paciente de bajo riesgo: si están afebriles al tercer día de la terapia endovenosa, clínicamente estables, y cultivos negativos, pasar a antibioterapia oral con amoxicilina-clavulánico + Ciprofloxacino. En estos casos, si hay evidencia de inicio de recuperación hematológica se puede suspender la antibioterapia antes de la recuperación hematológica completa.
- Infección no documentada en paciente de alto riesgo: tratar hasta que se resuelva la neutropenia ($CAN \geq 500$). Mantener tratamiento intravenoso de amplio espectro hasta resolución de la fiebre. Tras 4-5 días estando afebril y estable, es posible pasar a profilaxis con Ciprofloxacino oral o iv hasta recuperación de la neutropenia.

Profilaxis antibiótica.

- Profilaxis con Fluoroquinolona se puede considerar en pacientes de alto riesgo con previsión de neutropenia severa ($CAN \leq 100$) y prolongada (>7 días).

7. Terapia antifúngica

- Se recomienda investigar IFI e iniciar terapia antifúngica empírica en pacientes de alto riesgo con fiebre persistente o recurrente después de 4-7 días de antibioterapia de amplio espectro y sobre todo en aquellos con neutropenia esperada >7 días.

- Tratamiento empírico/anticipado según la profilaxis previa:

- Si el paciente recibía profilaxis antifúngica con fluconazol (no cobertura de hongos filamentosos): se podrá iniciar tratamiento empírico o bien anticipado según resultados de Galactomananos seriados y hallazgos de TAC senos/pulmonar.

- Si el paciente recibía profilaxis con Itraconazol, Voriconazol o Anfotericina B (cobertura de filamentosos), se iniciará tratamiento antifúngico empírico. Si recibía profilaxis oral con voriconazol se recomienda iniciar tratamiento empírico con un antifúngico de clase distinta, en base a la posibilidad de no tener niveles terapéuticos adecuados. Una vez comprobado niveles adecuados y en ausencia de lesiones en TAC, se puede continuar con el mismo fármaco

- En los pacientes de bajo riesgo no se recomienda terapia antifúngica empírica.

Profilaxis antifúngica

- Se recomienda realizar profilaxis antifúngica frente a Cándida en grupos de riesgo: TPH alogénico, leucemia aguda con quimioterapia de inducción o inducción a la remisión. Antifúngicos aceptables: fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y caspofungina.

- Indicaciones de profilaxis frente a Aspergillus: posaconazol (si > 13 años)

- LMA o SMD con quimioterapia intensiva.

- Pacientes candidatos a TPH: antecedente de aspergilosis invasiva o previsión de neutropenia prolongada al menos de 2 semanas o neutropenia prolongada previa a TPH.

Tratamiento y profilaxis antiviral

- Pacientes VHS seropositivos candidatos a TPH o con leucemia que van a recibir terapia de inducción, deben recibir profilaxis con Aciclovir.

- Tratamiento antiviral frente a VHS o Varicela zoster: sólo está indicado si existe evidencia clínica o analítica de enfermedad/infección (viremia).

- Si hay signos de infección de vía aérea superior o tos, se realizará radiografía de tórax y estudio de virus respiratorios.
- La vacuna antigripal anual inactivada se recomienda a todos los pacientes con cáncer, mejores resultados inmunológicos si la vacunación es antes de 15 días de recibir quimioterapia o tras 7 días de ésta.
- La infección por influenza debe ser tratada con inhibidores de la neuraminidasa.
- No está indicado el tratamiento para la infección por VRS.

Infección asociada a Catéter.

- Indicación de retirada de catéter:
 - Infección por hongos, *S. aureus*, *Pseudomona aeruginosa* y otros BGN, *Enterococcus* spp, micobacterias.
 - Infección del reservorio o del túnel.
 - Endocarditis.
 - Trombosis séptica.
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Bacteriemia persistente >72 horas con antibioterapia adecuada.
- La duración de la antibioterapia sistémica depende del microorganismo aislado. En general mantener al menos 14 días. En caso de infección por *S. coagulasa negativo*, se podrá acortar a 5-7 días y es posible mantener el catéter realizando sellados del mismo con Vancomicina durante 10-14 días.
- En caso de infección complicada (endocarditis, trombosis séptica, infección de tejido profundo) o bacteriemia o funguemia persistente >72horas tras la retirada del catéter, es preciso duración de la antibioterapia 4-6 semanas.

- Clasificación de Hemocultivos.

Los hemocultivos se pueden clasificar según el tipo de paciente, pues los microorganismos son distintos en pacientes inmunosuprimidos o inmunocompetentes, adultos o pediátricos, que estén o no bajo terapia antibiótica según la toma de la muestra, pueden ser clasificados en hemocultivos periféricos o centrales (obtenidos a través de un catéter venoso central.) También pueden

clasificarse según el tipo de microorganismos que se esté investigando, ya que se requieren distintos sistemas de hemocultivos si se sospechan bacterias aeróbicas, anaeróbicas, fastidiosos, micobacterias, hongos o virus.

- **Toma de la muestra**

Preparación de la piel. Este aspecto es esencial si se quiere evitar la contaminación de los hemocultivos. En la actualidad, con los sistemas automatizados de hemocultivos, que evitan la manipulación de los mismos, prácticamente no existe la posibilidad de que los hemocultivos se contaminen en el laboratorio. Después de la palpación de la vena, la piel debe ser lavada con povidona yodada, gluconato de clorhexidina al 2-4% o lavador quirúrgico. Con los dos primeros, la desinfección de la piel se realiza aplicando el líquido excéntrica. Se debe esperar que el antiséptico se seque para que ejerza su acción residual.

La punción debe ser efectuada siempre con guante, que deben estériles cuando se requiere palpar nuevamente la Inoculación de las botellas. Se debe descontaminar con povidona yodada el tapón de goma antes de puncionar la botella y esperar a que ésta se seque, ya que el fabricante no garantiza la esterilidad de éste.

Momento de la obtención de la muestra. Se ha documentado que el mejor momento para obtener la muestra de sangre es entre 2 horas a 30 minutos antes del pico febril. Thompson y Evans (figura 1) demostraron en 78 episodios de bacteremia que el porcentaje más alto de positividad (14%) de los hemocultivos se observó que el grupo de pacientes cuyas muestras se habían obtenido entre 2,5 y 0,5 horas pre-peak, en comparación con las muestras obtenidas durante el pico febril.

Número de hemocultivos. La recomendación general es 2 a 3 hemocultivos en un período de 24 horas. Se ha demostrado que en un episodio bacterémico la positividad de uno, dos y tres hemocultivos corresponde a 80%, 90% y 99% respectivamente. La obtención de 2 a 3 hemocultivos en 24 horas no sólo aumenta la probabilidad de recuperar las bacterias a partir de la sangre, sino que también permite diferenciar una bacteremia verdadera de una contaminación.

Diferenciación de bacteremia verdadera versus contaminación

No todos los hemocultivos positivos son clínicamente significativos. Se acepta un porcentaje de contaminación que varía entre 2 a 3%, el cual representa costos muy altos para las instituciones y los pacientes. Esta contaminación se atribuye principalmente a problemas durante la toma de la muestra, ya que con los sistemas de hemocultivos automatizados, la probabilidad que se contaminen en el laboratorio es remota. En la actualidad, la tasa de contaminación de los hemocultivos constituye un indicador de calidad en la toma de muestra.

Tipo de microorganismo. Cuando el microorganismo aislado corresponde a flora de la piel, es necesario diferenciar si se trata de una bacteremia verdadera o de una contaminación. Se ha establecido que los *Staphylococcus coagulasa* negativos aislados de un sólo hemocultivo, un 94% correspondían a contaminaciones. Lo mismo ocurre en el 94% de los *Bacillus* sp, 99% de los *Propionibacterium* acnes, 79% de los *Corynebacterium* sp, 50% de los *Clostridium perfringens* y 48% de los *Streptococcus* Viridans. Estos microorganismos pueden ser considerados patógenos cuando se aíslan en hemocultivos múltiples, cuando corresponde a pacientes inmunosuprimidos o a pacientes portadores de dispositivos protésicos, como catéteres venosos centrales, prótesis ortopédicas, prótesis vasculares o válvulas de derivación ventrículo-peritoneal. En la actualidad, *Staphylococcus coagulasa* negativo es la principal causa de bacteremia intrahospitalaria y la mayoría de las veces se relaciona al uso de catéteres venosos centrales. Hemocultivos positivos múltiples al mismo organismo. Se considera como bacteremia verdadera el aislamiento del mismo microorganismo en varios hemocultivos, aunque sean microorganismos de la piel. Sin embargo, se debe considerar que está aumentando el valor predictivo positivo de aislar *Staphylococcus coagulasa* negativo en hemocultivos, llegando a ser de 28% en una población de alto riesgo, como trasplante de médula ósea, neoplasias hematológicas y pacientes muy multiinvasados en unidades de cuidados intensivos. Además, un 26% de los pacientes con bacteremia verdadera por *Staphylococcus coagulasa* negativa, diagnosticada por criterios clínicos objetivos, tenían sólo un hemocultivo positivo.

Interpretación de los resultados

Aun con los mejores sistemas para hemocultivos, sólo se obtienen cultivos positivos hasta en un 13% - 15 % de los pacientes que cumplen con los criterios clínicos de alta probabilidad de bacteremia. Ello significa que en un alto porcentaje de estos casos de bacteremia clínica no es posible identificar el agente causal, lo que puede deberse a la presencia de bacteremias transitorias o intermitentes, al uso de antimicrobianos antes de obtener los hemocultivos o a la presencia de agentes infecciosos de difícil aislamiento. Por otro lado, la presencia de un hemocultivo positivo debe interpretarse a la luz del cuadro clínico, el agente aislado y el número de cultivos positivos, para así decidir cuan significativo puede ser un resultado determinado. Cuando se aísla agentes como S.Aureus, enterobacterias, S. pneumoniae, micobacterias u hongos levaduriformes, la probabilidad de representar una infección verdadera es mayor al 90%. En cambio, agentes tales como Corynebacterium sp., Bacillus spp. o Propionibacterium acnes no constituyen una bacteremia verdadera en la gran mayoría de los casos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer es un grupo de enfermedades, cada una con su propio nombre, su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. El cáncer se presenta cuando una célula en particular o un grupo de células comienza a multiplicarse y crecer de manera descontrolada anulando a las células normales de alrededor.

La leucemia es el cáncer infantil más frecuente. Existen varios tipos de leucemia. Las más frecuentes en niños son las leucemias linfoblásticas agudas. Se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% (360 000) son niños.

Asimismo el cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial.

Cada año, más de 160 000 menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados en donde 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad (60%) mueren.

Ahora considerando que la quimioterapia se aplica a todos los niños y que de esto surge el efecto tóxico neutropenia, al cual es importante superar para seguir adelante con el tratamiento y mantener el mejor pronóstico posible, por lo que se investigará sobre el perfil bacteriológico en pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre ingresados y tratados en nuestra institución, para conocer y abordar nuestra propia epidemiología y brindar así un protocolo de abordaje terapéutico más adecuado.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ¿Cuáles son los agentes infecciosos más frecuentes que afectan a pacientes Oncológicos con neutropenia y fiebre con edades entre 1 -18 años ingresados en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, en el período Enero 2011 – Diciembre 2014?			
POBLACION	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	OUTCOME (RESULTADO)
Pacientes oncológicos de 1 a 18 años con neutropenia y fiebre ingresados en el HNNBB en el período Enero 2011 - Diciembre 2014.	Revisión sistemática de los expedientes clínicos y cultivos realizados.	Ninguna	Conocer el perfil bacteriológico más frecuente que afecta a pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre ingresados en el HNBB.

METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN.

- **TIPO DE ESTUDIO:**

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, transversal.

- **DESCRIPTIVO:**

Se considera descriptivo porque pretende investigar el o los agentes bacteriológicos más frecuentes y aquellos factores que inciden en la población oncológica con neutropenia y fiebre ingresados en el Hospital Nacional Benjamín Bloom.

- **RETROSPECTIVO:**

Se considera retrospectivo porque para dicho estudio se utilizarán los expedientes clínicos de los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre, con edades comprendidas entre 1 y 18 años, ingresados en el Hospital Nacional Benjamín Bloom, en el período Enero 2011 – Diciembre 2014.

- **POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO:**

Pacientes oncológicos con edades comprendidas entre 1 y 18 años ingresados en el Hospital Nacional Benjamín Bloom, en quienes se compruebe neutropenia y fiebre.

I. MUESTRA.

Debido a la naturaleza del estudio se incluirá a todos los pacientes oncológicos con edades comprendidas entre 1 y 18 años ingresados en el Hospital Nacional Benjamín Bloom, en quienes se compruebe neutropenia y fiebre. Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

• CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con afección oncológica con edades comprendidas entre 1 y 18 años en cualquier fase de su tratamiento.
- Pacientes oncológicos con neutropenia (< 1500 células) y fiebre demostrada (38.3 C° cuantificada en el expediente clínico).
- Pacientes con cultivo positivo.
- Pacientes ingresados entre Enero 2011 – Diciembre 2014.

• CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes febriles con recuento de neutrófilos circulantes en rangos normales.
- Pacientes oncológicos neutropénicos afebriles.
- Pacientes que cumplan con criterios de neutropenia y fiebre pero ingresados en fecha distinta al período de investigación.
- Pacientes que cumplen con criterios de neutropenia febril pero tienen cultivos negativos.

Se determinó el universo en estudio, por medio de los datos estadísticos proporcionados en la unidad de epidemiología de HNNBB, y el servicio de Oncología Pediátrica de los pacientes oncológicos, que fueron ingresados en el Hospital Nacional Benjamín Bloom en el Período comprendido Enero 2011 – Diciembre 2014. Haciendo un total de 460 pacientes, posteriormente se determinó la muestra de estudio, revisando cada uno de los expedientes que conforman el universo de investigación, estableciendo si cumplían o no con los

criterios de inclusión, obteniendo una muestra de 330 pacientes que cumplieron dichos criterios. Se excluyeron un total de 130 pacientes ya que no cumplieron con los criterios de inclusión, encontrando 35 pacientes febriles pero con recuento de neutrófilos en rango normal, 48 pacientes que cumplían el criterio de neutropenia, en los cuales se tomó cultivo de diferente índole pero se encontraban afebriles al momento de la toma de dicho cultivo, 47 pacientes que cumplían con los criterios de neutropenia y fiebre, pero con cultivo negativo.

Tabla 1. Criterios de exclusión de pacientes

CRITERIOS DE EXCLUSION	TOTAL	%
Pacientes febriles pero con recuento de neutrófilos en rango normal	35	26.92 %
Pacientes con neutropenia demostrada pero afebriles	48	36.92 %
Pacientes que cumplían con la definición de neutropenia y fiebre, pero presentaban cultivo negativo	47	36.15 %
TOTAL	130	100%

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.

Variable	Subvariable	Definición operacional	Indicador	Valor
Factores biológicos	Edad	Número de años cumplidos al momento del ingreso.	Rango de edad comprendido entre 1 – 18 años al momento del diagnóstico.	1 año hasta 18 años
	Sexo	Identificación del sexo biológico al que pertenece el individuo.	Sexo biológico del individuo	Masculino Femenino
Neutropenia	Causas	Factores más frecuentes desencadenantes de neutropenia en pacientes oncológicos	-Estado nutricional - Tipo de patología oncológica -Post – quimioterapia	Recuento de neutrófilos. ≤ 500 cels / ml

Fiebre	Causas	temperatura axilar aislada mayor o igual a 38,3o C o mayor o igual a 38o durante más de 1 hora.	Temperatura mayor o igual de 38.3 C, cuantificada de forma axilar, con técnica adecuada y sin ningún factor que pudiese alterar la misma.	temperatura axilar aislada mayor o igual a 38,3o C
Hemocultivo			Forma aséptica de toma de hemocultivo. Calidad de reactivos utilizados	Cultivo Positivo a cualquier patógeno reportado por laboratorio
Quimioterapia			Patología oncológica asociada. Protocolo utilizado	Estadío de enfermedad

MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS Y ALMACENAMIENTO DE DATOS.

Se solicitaron los expedientes al área de archivo y reporte de cultivos del servicio de Oncología, se realizaron revisiones de los mismos, dentro de las instalaciones del hospital. Los datos fueron recolectados a partir de la revisión de expedientes clínicos, tomando en cuenta la historia clínica, hallazgos al examen físico, exámenes de laboratorio, y cultivos con su antibiograma correspondiente que nos proporcionaron la información necesaria en base a un instrumento de recolección previamente diseñado (Ver anexo) . Del total de 460 pacientes se incluyeron 330, que fueron los que cumplieron con todos los criterios de inclusión previamente descritos. Posteriormente los datos fueron descargados en una matriz como base de datos para su análisis por medio del programa EXCEL.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación pretendió poner en evidencia los diferentes agentes infecciosos que afectan a la población oncológica con neutropenia febril demostrada en el Hospital de Niños Benjamín Bloom, con el fin de poder dar recomendaciones y conclusiones con base científica y verídica y orientar los diferentes protocolos de atención de dicha patología.

En este trabajo de investigación se realizó respetando los principios éticos generales de investigación:

- **Respeto:** se garantizó el respeto de cada uno de los pacientes que participaran en el estudio mostrando absoluta confidencialidad y protección de identidad, ya que al momento de recolección de datos no se utilizaron nombres, ni registro del expediente de cada paciente sino, que se asignara un código alfanumérico que consiste en la primera letra del nombre y apellido del paciente seguido de un número ordinal, y solo el investigador tuvo la lista de los códigos asignados a cada expediente. Además no se necesitó consentimiento informado ya que se realizó de forma retrospectiva.
- **Seguridad:** los pacientes estudiados no corrieron ningún riesgo de daños a su salud, ya que la investigación que se realizó fue de tipo descriptiva y se recolectó la información por medio de la revisión de los expedientes clínicos.
- **Justicia:** este principio se garantizó ya que dicha investigación no trajo ningún costo, ni obligación para el paciente, ya que es un estudio descriptivo de tipo retrospectivo, además no se influyó en ninguna manera en el estado de salud de los pacientes participantes.

El trabajo de investigación fue sometido a una exhaustiva evaluación por el Comité de Ética en Investigación clínica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom el cual fue aprobado y catalogado “como estudio de riesgo mínimo”, otorgando autorización para realizarlo en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

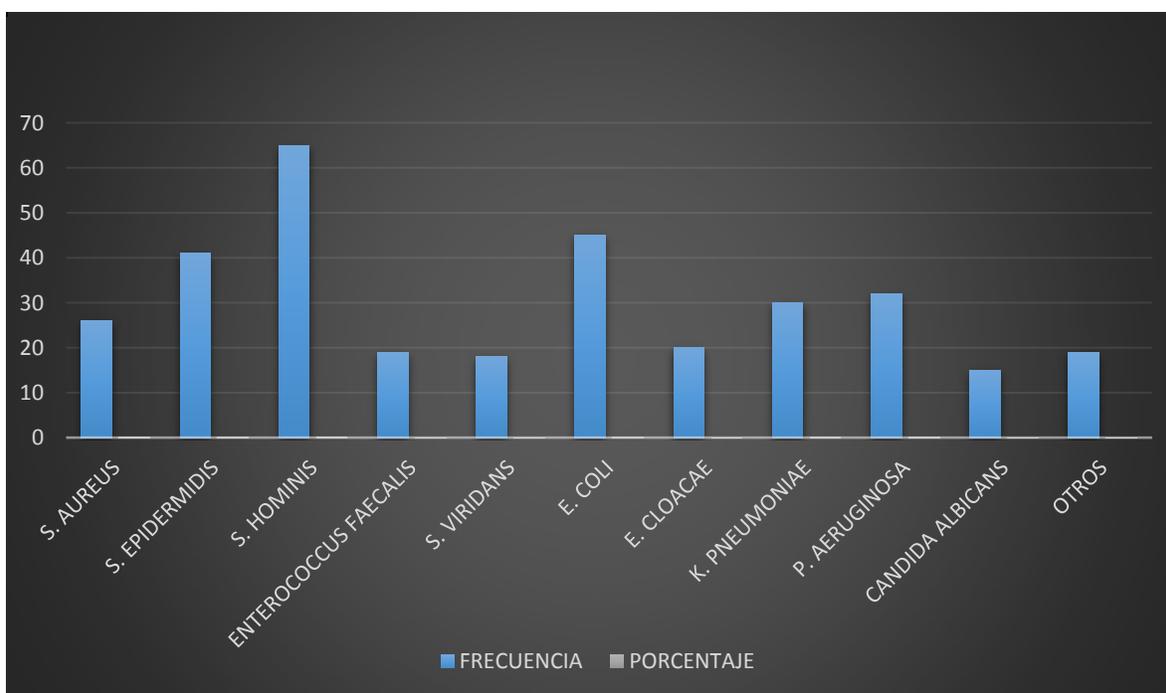
RESULTADOS.

TABLA 1. AGENTE MÁS FRECUENTE ENCONTRADO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE, SEGÚN GRUPO.

AGENTE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
GRAM (+)	180	54.45%
GRAM (-)	127	38.48%
HONGOS	23	6.98%
TOTAL (n)	330	100 %

Con respecto a los agentes bacterianos que afectan con mayor frecuencia a los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre, se encontró que en su mayoría son los agentes Gram positivos los que se identificaron con mayor frecuencia en un 54.45 %, seguido de los agentes Gram negativos en un 38.48% y por Hongos en un 6.98%.

GRÁFICO I. AGENTES ETIOLÓGICOS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE INGRESADOS EN EL HNBB PERÍODO ENERO 2011 – DICIEMBRE 2014.



En cuanto al agente más frecuente encontrado en pacientes oncológicos, en el presente gráfico se puede observar que el *S. Hominis* es el más común con un porcentaje de 31.64% (65 pacientes), seguido de *E. coli* con un 21.7% (45 pacientes), *S. Epidermidis* con un 19.7% (41 pacientes), *P. aeruginosa* con un 15.4% (32 pacientes), *K. pneumoniae* con un 14.5% (30 pacientes), y en último lugar *C. albicans* con un 7.2% (15 pacientes), observando una predominancia de los agentes Gram positivos.

TABLA II. AGENTES ETIOLÓGICOS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE INGRESADOS EN EL HNBB PERÍODO ENERO 2011 – DICIEMBRE 2014, SEGÚN SEXO.

AGENTE	MASCULINO	FEMENINO	
GRAM (+)	97 (29.39%)	85 (25.75%)	
GRAM (-)	79 (23.93%)	46 (13.93%)	
HONGOS	11 (3.33%)	12 (3.63%)	
TOTAL	187	143	330 (100%)

En la tabla anterior se puede observar que el sexo masculino es el mayormente afectado con un 29.39% agentes Gram positivos, 23.93% agentes Gram negativos y hongos con un 3.33% del total de la población sujeta a estudio (330 pacientes); siendo los agentes Gram positivos los que se ven implicados con mayor frecuencia en pacientes con neutropenia y fiebre.

TABLA III. AGENTES ETIOLÓGICOS MÁS FRECUENTES SEGÚN EDAD EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE INGRESADOS EN EL HNBB PERÍODO ENERO 2011 – DICIEMBRE 2014.

AGENTE	1 – 3 AÑOS	4 – 6 AÑOS	7 – 10 AÑOS	11 – 14 AÑOS	15 – 18 AÑOS
GRAM (+)	32 (9.69%)	63 (19.09%)	45 (13.63%)	18 (5.45%)	24 (7.27%)
GRAM (-)	28 (8.48%)	42 (12.72%)	23 (6.96%)	13 (3.93%)	19 (5.75%)
HONGOS	3 (0.9%)	11 (3.33%)	8 (2.42%)	0	1 (0.3%)
TOTAL	19.07%	35.14%	23.01%	9.38%	13.32%

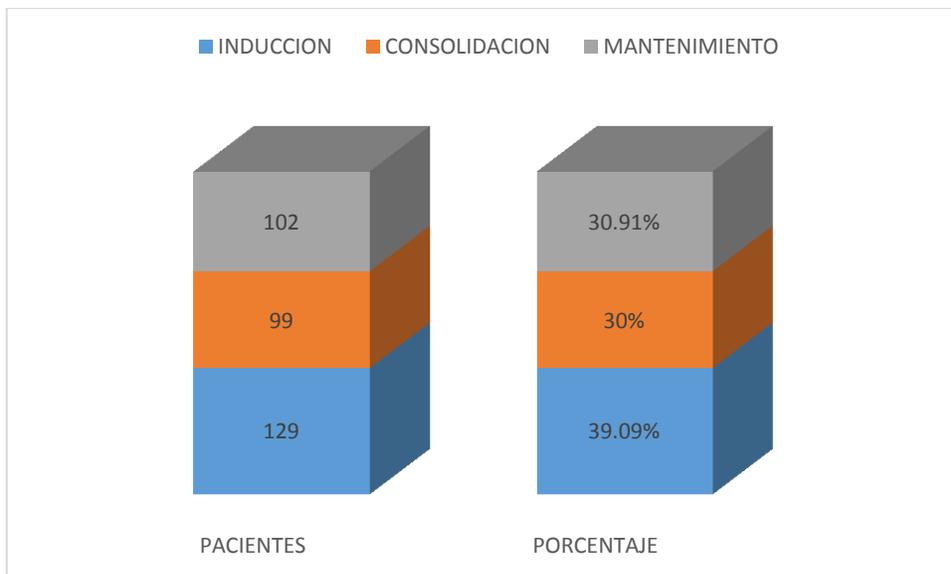
En la tabla anterior se puede observar que el rango de edad más afectado de la población oncológica con neutropenia y fiebre corresponde al de 4 – 6 años, siendo los agentes Gram positivos los agentes etiológicos mayormente implicados, seguido de los rangos de edad de 7 – 10 años, y el rango de edad menos afectado es el correspondiente a los 11- 14 años.

TABLA IV. AGENTES ETIOLÓGICOS MÁS FRECUENTES SEGÚN EL TIPO DE CÁNCER EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE INGRESADOS EN EL HNBB PERÍODO ENERO 2011 – DICIEMBRE 2014.

AGENTE	LLA	LMA	LINFOMA	TUMORES SÓLIDOS	TOTAL
GRAM (+)	88 (26.6%)	29 (8.78%)	31 (9.39%)	34 (10.3%)	182
GRAM (-)	56 (16.9%)	22 (6.66%)	23 (6.96%)	24 (7.27%)	125
HONGOS	12 (3.6%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	5 (1.5%)	23
(N)					330

En la tabla anterior, podemos observar que los agentes Gram positivos tiene una predominancia independientemente del tipo de cáncer que afecte a los pacientes con neutropenia y fiebre, correspondiendo para LLA un 26.6%, para LMA un 8.78%, para los linfomas un 9.39%, y para tumores sólidos un 10.3%.

GRÁFICO II. PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE AFECTADOS SEGÚN FASE DE TRATAMIENTO INGRESADOS EN EL HNBB PERÍODO ENERO 2011 – DICIEMBRE 2014.



En el presente gráfico se puede observar que del 100% de pacientes de nuestro estudio, 129 se encontraban en fase de inducción, 99 pacientes en fase de consolidación y 102 pacientes en fase de mantenimiento.

GRÁFICO III. FRECUENCIA DE BACTERIAS GRAM POSITIVAS ENCONTRADA EN EL HOSPITAL NACIONAL BENJAMIN BLOOM EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE. PERÍODO ENERO 2011 – DICIEMBRE 2014.

Microorganismos Gram + más frecuentemente encontrados.

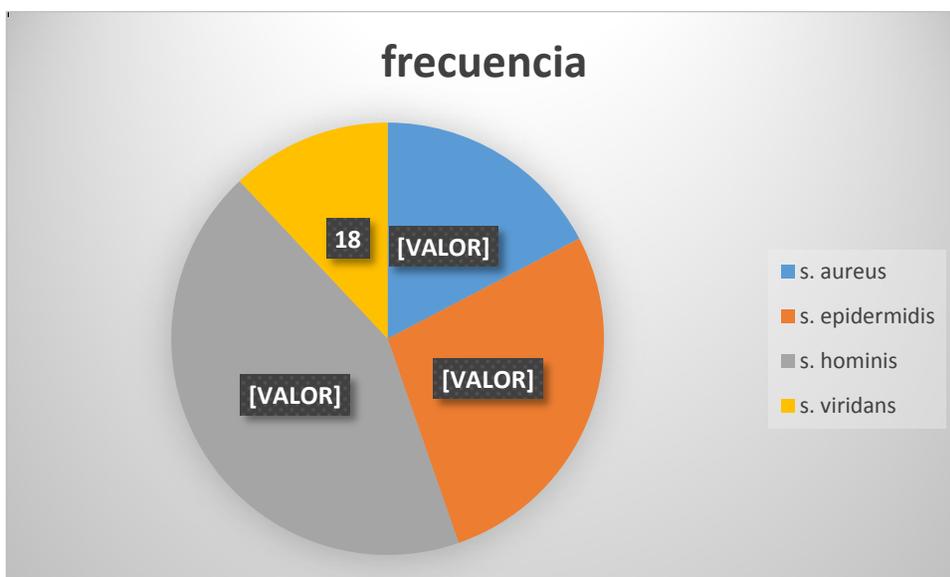
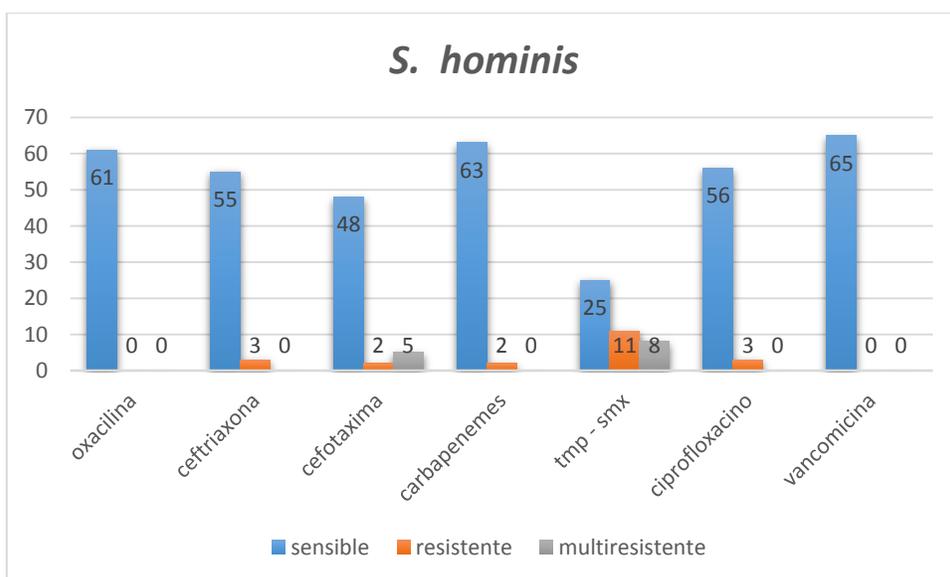


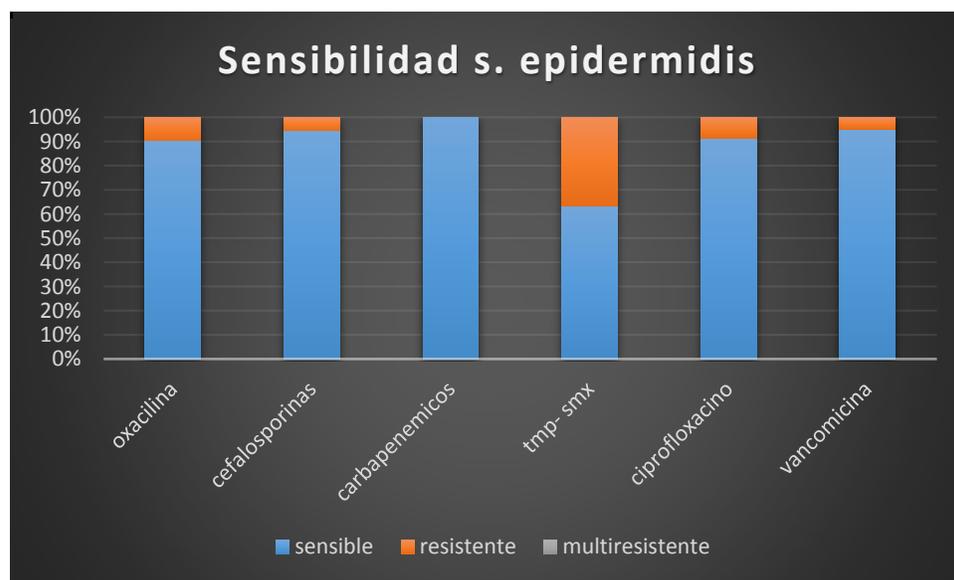
GRÁFICO IV. RESISTENCIA S. HOMINIS.



En el gráfico III , se puede observar la frecuencia obtenida en cuanto a los microorganismos Gram positivos más frecuentes en los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre, siendo el S. Hominis el más frecuentemente encontrado (65), seguido del S. Epidermidis (41), S.Aureus (26) y el S. Viridans (18).

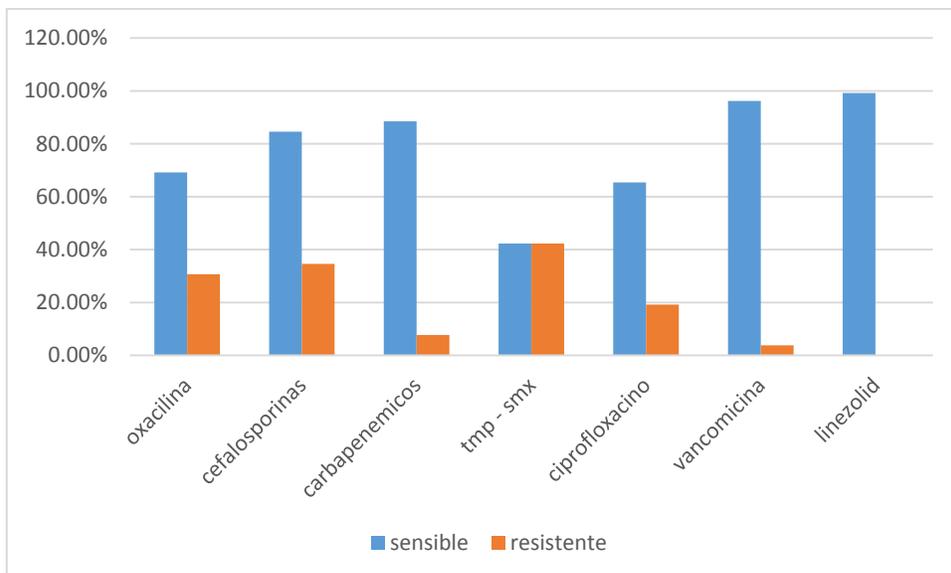
En cuanto a la resistencia, el agente Gram positivo más frecuentemente encontrado (S. Hominis), podemos observar en el gráfico IV, que tiene una gran sensibilidad a la mayoría de antibióticos utilizados en el HNBB, encontrando una baja resistencia a algunos agentes antibacterianos como el trimetoprim - sulfametoxazol y algunas cepas a la cefotaxima.

GRÁFICO V. RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD S. EPIDERMIDIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE INGRESADOS EN EL HNBB, PERIODO ENERO 2011 DICIEMBRE 2014.



En el gráfico anterior podemos observar que el S. Epidermidis, es altamente sensible a la mayoría de antibacterianos utilizados en el HNBB, encontrando una resistencia muy baja y en cepas aisladas a trimetoprim – sulfametoxazol, del total de cepas obtenidas (41)

GRÁFICO VI. RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE S. AUREUS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE INGRESADOS EN EL HNBB, PERIODO ENERO 2011 DICIEMBRE 2014.



En el gráfico VI, podemos observar que el S. aureus posee una alta sensibilidad a los diferentes agentes antibacterianos utilizados en el HNBB, incluyendo B- lactámicos, carbapenemicos (imipenem, meropenem) Cefalosporinas (ceftriaxona, cefotaxima, cefepime) y Quinolonas (ciprofoloxacino, moxifloxacino). Encontrando una resistencia muy baja para la mayoría de los mismos.

GRÁFICO VII. RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE S. VIRIDANS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE INGRESADOS EN EL HNBB, PERIODO ENERO 2011 DICIEMBRE 2014.

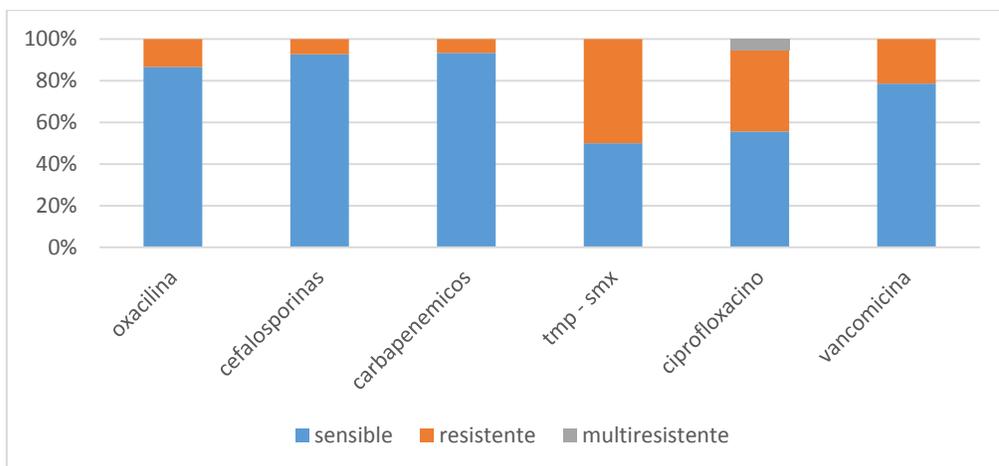
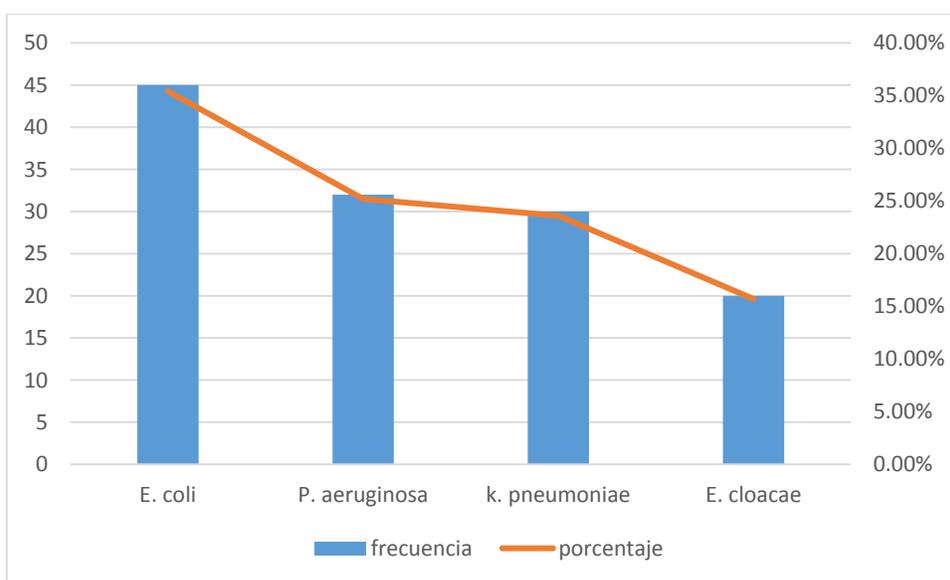


TABLA V. RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD S. VIRIDANS

ANTIBIOTICO	SENSIBLE	RESISTENTE	MULTIRESISTENTE	TOTAL
OXACILINA	14 (77%)	4 (23.2%)	0	18
CEFALOSPORINAS (CEFEPIME, CEFTRIAXONA)	16 (88.88%)	2 (11.1%)	0	18
CARBAPENEMICOS (MEROPENEM)	17 (94.4%)	1 (5.5%)	0	18
TMP – SMX	8 (44.4%)	10 (55.5%)	0	18
CIPROFLOXACINO	10 (55.5%)	7 (38.8%)	1 (5.5%)	18
VANCOMICINA	15 (83.3%)	3 (16.6%)	0	18

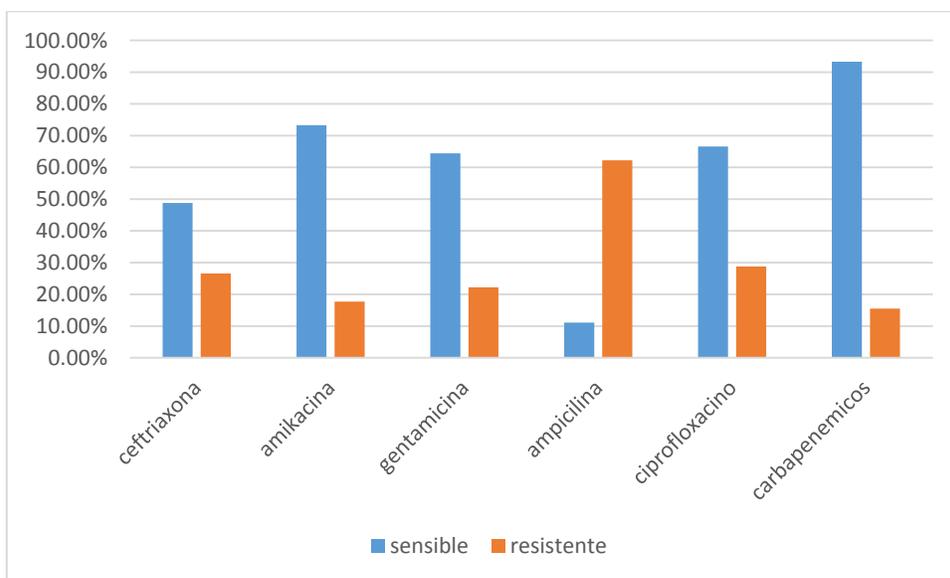
En el gráfico anterior (gráfico VII), y tabla anterior, podemos observar la sensibilidad y resistencia del *S. Viridans*, y podemos decir que en cuanto a la oxacilina de los 18 pacientes con cultivo positivo, 77% (14), fueron sensibles a dicho antibiótico y un 23.2% presentó cierto grado de sensibilidad. En cuanto a las cefalosporinas, siendo las utilizadas en antibiograma la ceftriaxona y cefepime, se encontró una alta sensibilidad del microorganismo a dichos antibióticos, especialmente a cefepime, con un 88.88% de sensibilidad y únicamente un 11.1 % de resistencia. Entre los carbapenemicos utilizados fueron Imipenem y Meropenem, encontrando una sensibilidad del 94.4% y una resistencia únicamente del 5.5% del microorganismo a éstos antibióticos. En cuanto al TMP – SMX, podemos observar que el *S. Viridans* posee una alta resistencia a éste con un 55.5%. Con respecto a la Vancomicina se pudo obtener que el microorganismo es altamente sensible a la misma con un 83.3% y una resistencia del 16.6%.

GRÁFICO VIII. MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS MÁS FRECUENTEMENTE ENCONTRADOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE INGRESADOS EN EL HNBB, PERIODO ENERO 2011 DICIEMBRE 2014.



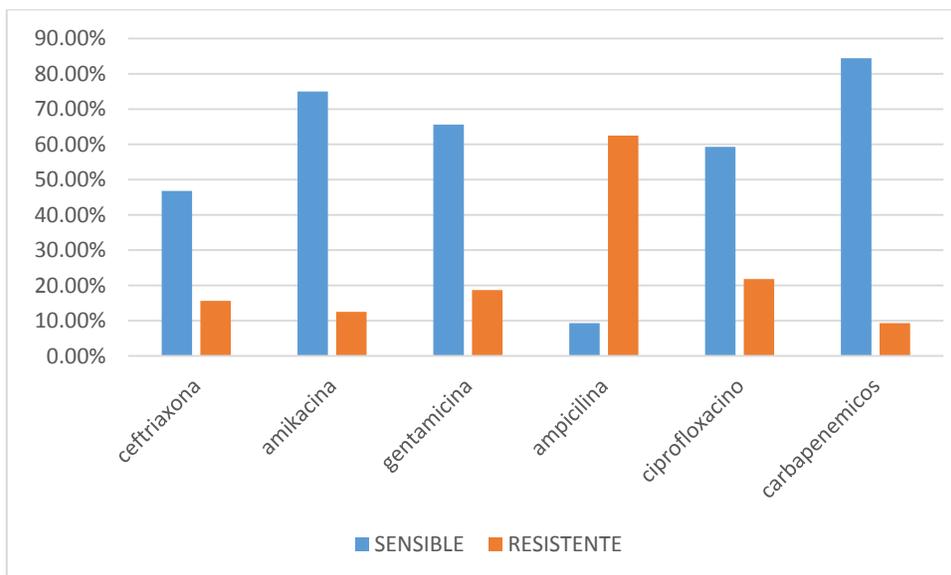
En el gráfico anterior (VIII), podemos observar que del total de microorganismos Gram negativos (127), E. coli fue el más frecuentemente encontrado en los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre con un el 35.4%, seguido de P. aeruginosa con un 25.19%, K. pneumoniae con un 23.6%; y en cuarto lugar se obtuvo E. cloacae con un 15.7%.

GRÁFICO IX. . RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE E. COLI EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE INGRESADOS EN EL HNBB, PERIODO ENERO 2011 DICIEMBRE 2014.



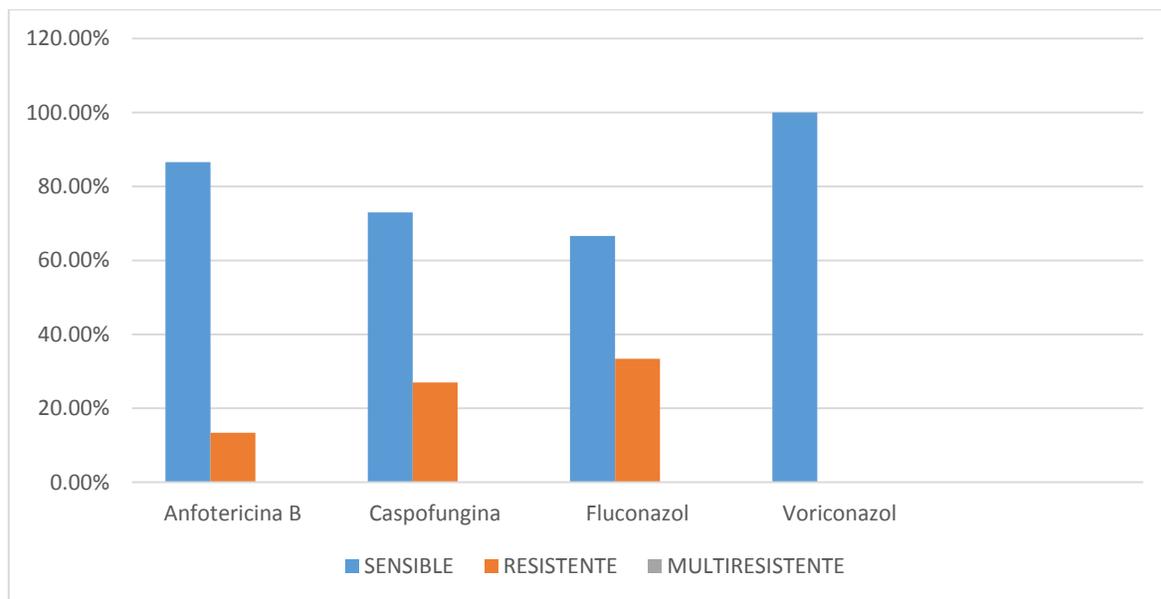
En el presente gráfico podemos observar que el agente E.coli encontrado en pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre presentó una sensibilidad del 48.5% para ceftriaxona y una resistencia 28.3% a la misma; en cuanto a uno de los aminoglucósidos más utilizados como la amikacina, se obtuvo una sensibilidad del 73.3% con una resistencia del 19. 8%; una sensibilidad y resistencia similar del microorganismo a la gentamicina, con un 63% y 22% respectivamente; y en cuanto a los carbapenémicos, siendo estos imipenem y meropenem, se obtuvo una alta sensibilidad del microorganismo con un 91% de los casos.

GRÁFICO X. RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE P. AERUGINOSA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE INGRESADOS EN EL HNBB, PERIODO ENERO 2011 DICIEMBRE 2014.



En el gráfico X, podemos observar que el agente Gram negativo obtenido en segundo lugar de frecuencia en pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre fue *P. aeruginosa*, obteniendo un antibiograma con una sensibilidad muy alta a los carbapenémicos (imipenem , meropenem) con un 83% y una resistencia del 8%; en cuanto a las cefalosporinas, en éste caso la ceftriaxona se obtuvo una sensibilidad del 48% con una resistencia del 15%; con respecto al grupo de los aminoglucósidos se utilizaron amikacina y gentamicina, obteniendo una sensibilidad del 75% y un 66% respectivamente; se puede observar que el agente posee una alta resistencia a la ampicilina con un 61% de los casos.

GRÁFICO XI. RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD CANDIDA ALBICANS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE INGRESADOS EN EL HNBB, PERIODO ENERO 2011 DICIEMBRE 2014.



En el gráfico anterior podemos observar la sensibilidad y resistencia del agente *Cándida albicans* en pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre, donde se puede apreciar que dicho agente es 100% sensible al voriconazol, siendo la frecuencia encontrada en nuestro estudio de 15 casos; el mismo agente posee una sensibilidad y resistencia del 66.6% y 33.4% respectivamente para fluconazol; una sensibilidad y resistencia del 73% y 27% respectivamente para caspofungina; y para anfotericina B una sensibilidad del 86.6% y una resistencia de 13.4%.

TABLA VI. FACTORES DE RIESGO MÁS FRECUENTES PARA DESARROLLAR INFECCIÓN SEVERA ENCONTRADOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS INGRESADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL BENJAMÍN BLOOM.

FACTOR DETERMINANTE	FRECUENCIA
QUIMIOTERAPIA (≤ 7 DIAS)	89
NEUTROPENIA (≤ 500 CELS)	178
CATETER CENTRAL	78
COMORBILIDAD (CARDIOPATIAS, ENDOCRINOPATIAS)	56

En la presente tabla se evidencian los factores más frecuentemente encontrados en la población oncológica que determinan o inciden de alguna forma en el desarrollo de infección severa, independientemente del tipo de cáncer. En primer lugar de frecuencia se encuentra la cantidad de células (neutropenia), encontrando 178 pacientes que presentaron neutropenia, sea dicha neutropenia leve o grave, seguido de quimioterapia reciente, siendo ésta menor o igual a 7 días desde el momento de la quimioterapia hasta el desarrollo de sintomatología, 89 pacientes. En tercer lugar encontramos la presencia de catéter central con 78 pacientes y en último lugar la presencia de cualquier comorbilidad con 56 pacientes.

DISCUSION DE RESULTADOS.

Se determinó el universo en estudio, por medio de los datos estadísticos proporcionados en la unidad de epidemiología de HNNBB, y el servicio de Oncología Pediátrica de los pacientes oncológicos, que fueron ingresados en el Hospital Nacional Benjamín Bloom en el Período comprendido Enero 2011 – Diciembre 2014. Haciendo un total de 460 pacientes, posteriormente se determinó la muestra de estudio, revisando cada uno de los expedientes que conforman el universo de investigación, estableciendo si cumplían o no con los criterios de inclusión, obteniendo una muestra de 330 pacientes que cumplieron dichos criterios.

Se excluyeron un total de 130 pacientes ya que no cumplieron con los criterios de inclusión, encontrando 35 pacientes febriles pero con recuento de neutrófilos en rango normal, lo que significó un 26.92 %, 48 pacientes que cumplían el criterio de neutropenia, en los cuales se tomó cultivo de diferente índole pero se encontraban afebriles al momento de la toma de dicho cultivo, lo que significó un 36.92 %, 47 pacientes que cumplían con los criterios de neutropenia y fiebre, pero con cultivo negativo, lo que significó un 36.15 %. (Ver tabla I).

Con respecto a los agentes bacterianos que afectan con mayor frecuencia a los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre, se encontró que en su mayoría son los agentes Gram positivos los que se identificaron con mayor frecuencia en un 54.15 %, seguido de los agentes Gram negativos en un 38.48% y por Hongos en un 6.98%.

En cuanto a sexo, se puede observar que el sexo masculino es el mayormente afectado y con mayor proporción de cultivos positivos, siendo los agentes Gram positivos los que se ven implicados con mayor frecuencia. De los cultivos positivos aislados el 29.39% corresponde al grupo de agentes Gram (+), el 23.93% para agentes Gram (-), y el 3.33 %

para hongos. Para el sexo femenino de los cultivos positivos aislados el 25.75 % corresponde para el grupo Gram (+), el 13.93 % para agentes Gram (-) y el 3.63 % para hongos.

En cuanto al agente etiológico más frecuentemente encontrado en pacientes oncológicos, se obtuvo que el *S. Hominis* es el más común con un porcentaje de 19.7%, seguido del *E. coli* con un 13.64%, *S. Epidermidis* con un 12.42%, *P. aeruginosa* con un 9.69%, *K. pneumoniae* con un 9.09%, y en último lugar de frecuencia *Cándida Albicans* con un 4.55 %, observando una predominancia de los agentes Gram positivos.

En cuanto a edad, se puede observar que el rango de edad más afectado de la población oncológica con neutropenia y fiebre corresponde al de 4 – 6 años, siendo los agentes Gram positivos los agentes etiológicos mayormente implicados, seguido de los rangos de edad de 7 – 10 años, y el rango de edad menos afectado es el correspondiente a los 11- 14 años.

Correspondiendo el 9.69% para agentes Gram positivos en el rango de 1-3 años, el 19.09% para el rango de 4 -6 años, el 13.63% para el rango de 7 – 10 años, el 5.45 % para el rango de 11 -14 años, y el 7.27% para el rango de edad de 15 – 18 años. El 8.48% para agentes Gram negativos en rango de edad de 1-3 años, 12.72% en el rango de 4-6 años, el 6.96% al rango de edad de 7 – 10 años, el 3.93% al rango de edad de 11 – 14 años y el 5.75% para el rango de edad de 15 – 18 años.

Para hongos el 0.9% para el rango de edad de 1-3 años, 3.33% para el rango de 4-6 años, 2.42% para el rango de edad de 7-10 años y el 0.3% para el rango de edad de 15-18 años.

Según el tipo de cáncer, se obtuvo que los agentes Gram + son los predominantes en cualquier tipo de cáncer, siendo la leucemia linfoblástica aguda, con un 26.66 % el más frecuente, seguido por los tumores de tipo sólido, con un 10.30%, seguido de los linfomas con un 9.39% y, en último lugar por la leucemia mielocítica aguda con un 8.78%.

En cuanto a fase de tratamiento, se puede observar que del 100% de pacientes de nuestro estudio, 129 (39.09%), se encontraban en fase de inducción, 99 (30%) pacientes en fase de consolidación y 102 (30.91%) pacientes en fase de mantenimiento.

En cuanto a los agentes Gram positivos, de los cultivos positivos aislados el más frecuentemente encontrado fue el *S. Hominis* con una frecuencia de 65, siendo sensible a la vancomicina en un 100%, los carbapenémicos en un 96.9%, el 86.1 % sensible a ciprofloxacino, 93.8% sensible a la oxacilina, el 84.6% sensible a las cefalosporinas, siendo las más utilizadas ceftriaxona, cefepime y cefotaxima. Seguido en orden de frecuencia por el *s. Epidermidis*, el cual es sensible a oxacilina, cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima), carbapenémicos (imipenem, meropenem), y a la vancomicina; presentando únicamente resistencia al trimetoprim sulfametoxazol.

Según el estudio realizado, *S. aureus* es 100% sensible a linezolid, sensible a vancomicina en un 93%, presentando resistencia a trimetoprim sulfametoxazol en un 50%, un 30% a cefalosporinas y un 17 % a oxacilina.

En cuanto a los agentes Gram negativos, se evidenció que los más frecuentes son *E. coli*, seguido de *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *E. cloacae*. El patógeno Gram negativo más frecuente fue *E. coli* con una sensibilidad a carbapenémicos (imipenem, meropenem) del 93%, un 75% de sensibilidad a amikacina, un 50% sensible a ceftriaxona; presentando una resistencia del 25 % a ceftriaxona, una resistencia del 18% a amikacina y una resistencia del 15% a carbapenémicos.

En cuanto a los factores más frecuentemente encontrados en la población oncológica que determinan o inciden de alguna forma en el desarrollo de infección severa, independientemente del tipo de cáncer. En primer lugar de frecuencia se encuentra la cantidad de células (neutropenia), encontrando 178 pacientes que presentaron neutropenia, sea dicha neutropenia leve o grave, seguido de quimioterapia reciente, siendo ésta menor o igual a 7 días desde el momento de la quimioterapia hasta el desarrollo de sintomatología, 89 pacientes. En tercer lugar encontramos la presencia de catéter central con 78 pacientes y en último lugar la presencia de cualquier comorbilidad con 56 pacientes.

CONCLUSIONES

- 1) Los agentes bacterianos más frecuentemente encontrados en pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre ingresados en el Hospital Benjamín Bloom en el período Enero 2011 – Diciembre 2014 fueron:
 - Gram positivos: 54.45%, siendo *S. Hominis* y *S. Epidermidis* los predominantes con un 19.7% y 12.4% respectivamente.
 - Gram negativos: 38.48%, siendo *E.coli* y *P. aeruginosa* los más frecuentemente encontrados con un 13.64% y un 9.69% respectivamente.
 - Hongos: 6.98%, encontrando a *Cándida albicans* predominantemente con un 4.55%.

- 2) Los microorganismos que afectan más frecuentemente a los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre según sexo son: los agentes Gram positivos para el sexo masculino con un 29.39%, y de éstos el *S. Hominis* y el *S. Viridans* fueron los más comunes, seguido de los agentes Gram negativos con un 23.93%, y de éstos se encontró con mayor frecuencia a *E. coli*, seguido de *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*, hongos con un 3.33% en el que predominaba el agente *C. albicans*. Para el sexo femenino se encontró también un predominio de agentes Gram positivos con un 23.93% y de éstos los agentes que predominaron fueron al igual que en el sexo masculino *S. Hominis* y *S. Viridans*. Seguido de agentes Gram negativos con un 13.93% en el que sobresalieron *E.coli*, seguido de *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *E. cloacae*.

Según el estudio realizado el rango de edad en el que se ven más afectados los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre fue el de 4 – 6 años con un 19.09% con una predominancia de microorganismos Gram positivos, seguido del rango de edad de 7 – 10 años con un 13.63%. En cuanto a los agentes Gram negativos el

rango de edad más afectado según cultivo positivo para éstos es el de 4 – 6 años con un 12.72%, seguido del rango de edad de 1 – 3 años con 8.48%. Se encontró que los hongos afectan más frecuentemente al rango de edad entre 4-6 años.

Con respecto al tipo de cáncer, se pudo encontrar que hay un predominio de afección en aquellos pacientes que presentan algún tipo de Leucemia, con un predominio de agentes Gram positivos con un 26.6% para LLA y un 8.78% para pacientes con LMA, seguido de agentes Gram negativos con un 16.9% para pacientes con LLA y 6.66% en pacientes con LMA; seguido del Linfoma de cualquier tipo en el que se observó un predominio de agentes Gram positivos con un 9.39% y agentes Gram negativos con un 6.96%, hongos con un 0.6%; en tumores sólidos en general podemos decir que los agentes Gram positivos son los más comunes con un 10.3%, seguido de los agentes Gram negativos con un 7.27% y hongos con el 1.5.

En cuanto a fase de tratamiento, se pudo encontrar que los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre que se encuentran en la fase de inducción de cualquier tipo de cáncer, sea éste de origen sólido o no son los más afectados con un 39.09%, seguido de aquellos pacientes que se encuentran en fase de consolidación y mantenimiento en las cuales se obtuvo resultados prácticamente similares con un 30 y un 30.91% respectivamente.

- 3) Se pudo encontrar que la tasa de resistencia de los agentes bacterianos en nuestra población objeto de estudio es baja en comparación con otros estudios. Los agentes Gram positivos que predominaron en el estudio con cultivo positivo son muy sensibles a la antibioticoterapia utilizada actualmente, *S. Hominis* el agente más común encontrado es prácticamente sensible a todos los agentes utilizados en nuestro hospital , que incluye vancomicina a la cual es 100% sensible, cefalosporinas como ceftriaxona y cefepime, con una alta sensibilidad, carbapenémicos como imipenem y meropenem con una sensibilidad próxima al 95%; a excepción del TMP – SMX con una resistencia considerable del mismo.

Del mismo modo podemos concluir que los demás agentes Gram positivos más frecuentes encontrados en nuestro estudio que fueron mencionados anteriormente (*S. Viridans*, *S. Epidermidis*, *S. aureus*) continúan siendo muy sensibles al arsenal de antibióticos con que cuenta nuestro hospital que incluye oxacilina, cefalosporinas de tercera generación a la cabeza ceftriaxona y cefepime, carbapenémicos como imipenem, meropenem y linezolid entre otros.

Con respecto a los agentes Gram negativos, *E. coli*, el agente más común encontrado en nuestro estudio, es muy sensible a los agentes carbapenémicos (imipenem – meropenem), con un 90%, seguido de una sensibilidad del 72% a aminoglucósidos, específicamente la amikacina, encontrando una resistencia elevada a agentes como ampicilina con un 60%, un 30% de resistencia a ceftriaxona y similar porcentaje de resistencia para Quinolonas como ciprofloxacino.

P. aeruginosa es altamente sensible a agentes carbapenémicos con un 80% y a macrólidos como amikacina con un 66%, presentando gran resistencia a otros agentes como ampicilina con un 62%, y Quinolonas como ciprofloxacino y moxifloxacino con un 20%.

En cuanto a hongos, el agente predominante fue *Cándida albicans*, la cual es 100% sensible a voriconazol, muy sensible a anfotericina B con un 88%, presentando resistencia para fluconazol en el 35% de los casos.

- 4) Los factores más frecuentemente encontrados en la población oncológica que determinan o inciden de alguna forma en el desarrollo de infección severa, independientemente del tipo de cáncer son la cantidad de células (neutropenia), sea ésta leve, moderada o severa. El 53.93% (178 pacientes) de la población objeto de estudio presentó algún grado de neutropenia, y de éstos el 89% (158 pacientes) presentaron un cultivo positivo, lo cual predispone a un mayor riesgo de desarrollar infecciones de mayor complejidad o verse afectados por patógenos oportunistas; la quimioterapia en segundo lugar de frecuencia, con un 26.96%; en tercer lugar encontramos la presencia de catéter central con un 23.6%, y en último lugar la presencia de cualquier comorbilidad.

RECOMENDACIONES

- 1- Se recomienda el uso escalonado de los diferentes antibióticos para evitar el desarrollo de resistencia bacteriana.
- 2- En base al estudio realizado y resultados obtenidos en el período Enero 2011 – Diciembre 2014, se recomienda el uso de Cefepime como tratamiento inicial de pacientes oncológicos, ya que su tasa de resistencia en nuestra población y nuestro hospital es baja.
- 3- Se recomienda el apoyo continuo por parte del especialista (infectólogo) como parte del equipo multidisciplinario para el mejor tratamiento de los pacientes oncológicos, independientemente del tipo de cáncer.
- 4- Se recomienda el uso de Anfotericina B para el manejo de infección por hongos, sea ésta sospechada o demostrada.
- 5- Se recomienda abastecer de mejores reactivos para la realización de un antibiograma más específico.
- 6- Se recomienda maximizar y proveer al diferente personal de salud de equipo necesario de bioseguridad, capacitación continua sobre higiene y cuidados de los diferentes dispositivos, específicamente catéter central y demás dispositivos invasivos para disminuir el riesgo de una potencial contaminación y / o infección.
- 7- Se recomienda la realización frecuente de estudios similares para la actualización y mejor manejo de nuestra población oncológica, en base a diferentes criterios epidemiológicos y perfil bacteriológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1- Stellarova – Foucher E, Coebergh JW, Kaatsch p, Pritchard – Jones K, Stiller C, guest Editors. Cancer in childrens And Adolescents in Europe. Eur J. Cancer 2006.
- 2- Lucy Johanna Hinojosa-Andía, Daniel Del Carpio-Jayo, Bacteremia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato – oncológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica. Rev Med Hered. 2014; 25:22-29.
- 3- Peris Bonet R, Ginger Ripoll B. Epidemiología del Cáncer en la infancia. 2ª Ed Madris – Ergon; 2005, 129 – 145.
- 4- Muñoz A. Oncología Pediátrica: avances y perspectivas. Rev Esp Pediatr 1989; 45: 245 – 59.
- 5- Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. A. Manterola, P. Romero, E. Martínez, E. Villafranca, F. Arias, M.A. Domínguez, M. Martínez. An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 3): 33-43.
- 6- Diana Averduch, Christina Orasch, Catherine Cordonnier, David M. Livermore, ClaudioViscoli, Inge C. Gyssens, Winfried V. Kern, Galina Klyasova, Oscar Marchetti, Dan Engelhard, Murat Akova European Guidelines For Empirical Antibacterial Therapy For Febrile Neutropenic Patients In The Era Of Growing Resistance: Summary Of The 2011 4th European Conference On Infections in Leukemia. Hematological December 201398:1826-1835; **Doi:**10.3324/haematol.2013.091025.
- 7- Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, et al: The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. Cancer 77: 791-798, 1996

- 8- Kern WV, Cometta A, de Bock R, et al: Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* **341**: 312-318, 1999
- 9- Solís Y, Álvarez A, Fuentes D, de la Barra D, Avilés C, Becker A, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004-2009. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29 (2): 156-62.
- 10- Santolaya M E, Álvarez A M, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan M, et al. Prospective multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol*; 2001, 19, 14: 3415-21. 26.
- 11- Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. Actualización 2008-2009. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108, 2:47-70.
- 12- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra E, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:730-51.)
- 13- Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer Neutropenia and fever in the patient with cáncer A. Manterola, P. Romero, E. Martínez, E. Villafranca, F. Arias, M.A. Domínguez, M. Martínez.
- 14- Guías IDSA 2011 de Práctica Clínica para el uso de Antimicrobianos en Pacientes Neutropénicos con Cáncer Freifeld et al. *CID* 2011: 52 (56-84).

ANEXOS.

PERFIL BACTERIOLÓGICO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE CON EDADES ENTRE 1 Y 18 AÑOS INGRESADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL BENJAMÍN BLOOM.

PERÍODO ENERO 2011 – DICIEMBRE 2014.

Código:
Edad:
Sexo:

Indicador base.	Variables.					
Motivo de ingreso.						
Diagnóstico base.						
Patógeno aislado						
Neutrófilos totales al ingreso.	<input type="checkbox"/> <100	<input type="checkbox"/> <500	<input type="checkbox"/> 501-1000	<input type="checkbox"/> 1001-1500	<input type="checkbox"/> 1501-5000	<input type="checkbox"/> >5000
Fiebre.	<input type="checkbox"/> < 5 días.	<input type="checkbox"/> 6-10 días.	<input type="checkbox"/> 11-15 días.	<input type="checkbox"/> > 15 días.		
Cultivo positivo	<input type="checkbox"/> Sangre.	<input type="checkbox"/> Orina.	<input type="checkbox"/> Heces.	<input type="checkbox"/> LCR.	<input type="checkbox"/> Otros. _____	
Fase de tratamiento						
Quimioterapia utilizada						
Uso de	<input type="checkbox"/> Sí.			<input type="checkbox"/> No.		

antibiótico.	< 7 días.	7-14 días.	14-21 días.	>21 días.
Presencia de catéter venoso central.	<input type="checkbox"/> <7 días.	<input type="checkbox"/> 8-14 días.	<input type="checkbox"/> 15-21 días.	<input type="checkbox"/> >21 días.
Antibióticos utilizados				
Resistencia bacteriana	<input type="checkbox"/> Si		<input type="checkbox"/> No	

Anotaciones